

Aus dem Institut für Urologie und Kinderurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann
Des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

***Wertigkeit von CEA und CA 19-9
in verschiedenen Stadien des Harnblasenkarzinoms:
serologische und immunhistochemische Ergebnisse***

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps - Universität Marburg vorgelegt
von

Verena Mecklenburg
aus Papenburg

Marburg 2011

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS | 2 |
| 1 EINLEITUNG | 4 |
| 1.1 DAS HARNBLASENKARZINOM | 5 |
| 1.1.1 Inzidenz und Epidemiologie | 5 |
| 1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren..... | 6 |
| 1.1.3 Histologische Einteilung und Pathologie..... | 8 |
| 1.1.4 TCC Klassifikation (Tumorstaging und Tumorigradung) | 9 |
| 1.1.5 Klinisches Beschwerdebild..... | 13 |
| 1.1.6 Diagnostik | 14 |
| 1.1.7 Therapie und Prognose | 17 |
| 1.2 CEA UND CA 19-9 | 25 |
| 1.2.1 Allgemeines | 25 |
| 1.2.2 CEA..... | 26 |
| 1.2.3 CA 19-9 | 27 |
| 1.3 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG | 28 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 29 |
| 2.1 FRAGESTELLUNG | 29 |
| 2.2 MATERIAL..... | 29 |
| 2.2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv und untersuchte Gewebeprouben .. | 29 |
| 2.2.2 Blut- und histologische Untersuchungen | 30 |
| 2.2.3 Chemikalien und Ansätze für die Immunhistochemie..... | 31 |
| 2.2.4 Geräte für die Immunhistochemie..... | 31 |
| 2.2.5 Antikörper..... | 32 |
| 2.3 METHODEN | 32 |
| 2.3.1 Gewebeaufbereitung zur immunhistochemischen Färbung | 32 |
| 2.3.2 Immunhistochemie..... | 32 |
| 2.3.3 Mikroskopische Auswertung der Immunhistochemie..... | 36 |
| 2.3.4 Bildgebung..... | 38 |
| 2.3.5 Statistische Auswertung | 39 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | ERGEBNISSE..... | 40 |
| 3.1 | PRÄZISION DER ERGEBNISSE | 40 |
| 3.2 | KLASSIFIKATION DES PATIENTENKOLLEKTIVS | 40 |
| 3.2.1 | <i>Tumorgruppe.....</i> | <i>41</i> |
| 3.2.2 | <i>Kontrollgruppe.....</i> | <i>44</i> |
| 3.3 | SERUMWERTE..... | 45 |
| 3.3.1 | <i>Serumerhöhungen von CEA und CA 19-9.....</i> | <i>45</i> |
| 3.3.2 | <i>Serumwerte und Grading</i> | <i>53</i> |
| 3.3.3 | <i>Serumwerte und Metastasierung</i> | <i>54</i> |
| 3.4 | SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT VON CEA UND CA 19-9 | 56 |
| 3.5 | IMMUNHISTOCHEMISCHER NACHWEIS VON CEA UND CA 19-9..... | 56 |
| 3.5.1 | <i>Immunhistochemischer Bildnachweis für CEA und CA 19-9 in der Harnblase.....</i> | <i>57</i> |
| 3.5.2 | <i>Signifikanz der immunhistochemischen Ergebnisse.....</i> | <i>69</i> |
| 4 | DISKUSSION..... | 72 |
| 5 | ZUSAMMENFASSUNG | 76 |
| 6 | ANHANG..... | I |
| 6.1 | LITERATURVERZEICHNIS | I |
| 6.2 | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | XVIII |
| 6.3 | TABELLENVERZEICHNIS | XIX |
| 6.4 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 1 |
| 6.5 | ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG | 3 |
| 6.6 | DANKSAGUNG | 4 |

1 Einleitung

Im Jahre 2007 verstarben in den USA 13.760 Menschen an einem Harnblasenkarzinom, insgesamt 67.160 Menschen erkrankten weltweit neu daran (58).

Allein in Deutschland liegt die Neuerkrankungsrate bei mehr als 29.000 Fällen pro Jahr und war in den vergangenen Dekaden stetig ansteigend. In Europa findet sich die höchste Rate an neuerkrankten Männern in den Ländern Italien und Spanien, bei Frauen in Dänemark. In Österreich und Irland ist die Neuerkrankungsrate der Männer am niedrigsten, für Frauen gilt dies in Frankreich und in den Niederlanden (26).

Die hier aufgeführten Zahlen verdeutlichen, dass das Harnblasenkarzinom weltweit eines der häufigsten malignen Tumorerkrankungen ist und neben dem Prostatakarzinom das häufigste urologische Malignom darstellt (98). In Deutschland verursacht Harnblasenkrebs einen jährlichen Verlust von 64.700 Lebensjahren (91). Dies zeigt besonders auf, dass die Prävention sowie eine adäquate Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms sowohl medizinisch als auch ökonomisch an Bedeutung gewinnen. Somit liegt ein Schwerpunkt der klinischen Forschung darin, geeignete Früherkennungs- und Screeningmöglichkeiten zu ermitteln. Bis zum heutigen Zeitpunkt wird in der Literatur eine Vielzahl von möglichen Markern für das Urothelkarzinom der Harnblase beschrieben. Unter anderem existieren potentielle Urin-, Blut- und molekulare Marker (die Urinmarker BTA und NMP22 werden in den USA für oberflächliche Blasenkarzinome eingesetzt), aufgrund geringer Sensitivität und unzureichender Spezifität wird jedoch bislang keiner im Rahmen der klinischen Routine eingesetzt, sodass zum heutigen Zeitpunkt für das Urothelkarzinom der Harnblase keine verlässlichen Tumormarker existieren (3, 14, 18, 26, 38, 44, 46, 80, 127).

Erste Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven und einzelne Fallberichte deuten eine Wertigkeit von Carbohydrates Antigen (CA 19-9) und Carzinoembryonales Antigen (CEA) als Marker sowie prognostischen Faktor beim Harnblasenkarzinom an. Bis heute fehlen jedoch fundierte Untersuchungen, welche diese ersten vielversprechenden Ergebnisse bestätigen können (16, 54, 83, 100).

Ziel dieser Untersuchung ist es, die klinische Wertigkeit von CEA und CA 19-9 beim Urothelkarzinom der Harnblase zu evaluieren.

1.1 Das Harnblasenkarzinom

1.1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Nach dem Prostatakarzinom ist das Karzinom der Harnblase der zweithäufigste urogenitale Tumor der westlichen Welt und platziert sich nach dem Prostata-, Lungen- und Colonkarzinom mit einer Häufigkeit von 3% auf den neunten Platz aller malignen Tumoren (63). Bei Männern steht das Harnblasenkarzinom an vierthäufigster Stelle, bei Frauen liegt es an sechster Stelle aller malignen Erkrankungen (51).

In einem Zeitraum von fünf Jahren beträgt die Prävalenz, also die Häufigkeit an Erkrankungen, eine Million. Dabei sind Männer etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen (97).

In Deutschland liegt nach Schätzungen des Robert – Koch – Instituts die Neuerkrankungsrate bei knapp 29.000 Fällen pro Jahr. Sie stieg in den letzten Dekaden stetig an, sodass anzunehmen ist, dass mit der Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung dieser Trend weiter zunehmen wird (104).

Im Mittel erkranken Männer um das 69. Lebensjahr und Frauen um das 73. Lebensjahr (124). Damit stellt das Harnblasenkarzinom eine Erkrankung des älteren Menschen dar. Auch die Inzidenz nimmt ab dem 45. Lebensjahr erheblich zu. Davor beträgt sie weniger als 5%. Zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr erkranken durchschnittlich drei Männer pro 100.000 Einwohner, bei Männern die älter als 80 Jahre sind liegt die Inzidenz bei mehr als 200 Fällen pro 100.000 Einwohner (91).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der am längsten bekannte Risikofaktor für die Entstehung eines Harnblasentumors ist der Kontakt zu aromatischen Aminen. Schon 1895 beschrieb der Chirurg Ludwig Rehn seine Beobachtungen:

„Die Gase, welche bei der Fuchsin-Fabrikation sich entwickeln, führen zu Störungen in dem Harnapparat. Bei langjähriger Beschäftigung in dem Fuchsin-Betrieb können sich infolge des dauernden Reizes Blasengeschwülste entwickeln. Die schädigende Einwirkung besteht im Wesentlichen aus der Einathmung von Anilindämpfen.“ (118)

Aufgrund dieser Substanzen ist Blasenkrebs als Berufskrankheit Nr. 1301 anerkannt (60, 91). Die krebserregenden Stoffe wurden zwar zum größten Teil aus der Arbeitswelt entfernt, dennoch können noch heute berufsbedingte Karzinome aufgrund ihrer langen Latenzzeit auftreten (4, 17). Als gesicherte Blasenkarzinogene aus der Gruppe der aromatischen Amine gelten: 2- Naphthylamin, Benzidin, Dichlorbenzidin, Orthodianisidin, 4- Aminobiphenyl, Chlornaphazin, Cyclophosphamid, Phenacetin, 4,4- Methylen-2-Chloranilin, Magenta, Auramin und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (123). Die aromatischen Amine werden über den Gastrointestinaltrakt, Haut und Lunge aufgenommen. Danach werden sie in der Leber durch Kopplung mit Hydroxylgruppen und Glucuronsäure wasserlöslich gemacht, sodass der Körper sie mit dem Urin wieder ausscheiden kann. Es kann sich dabei aber auch eine krebserregende Potenz entwickeln. Zum Teil können die Amine durch das körpereigene Enzym N-Acetyl-Transferase inaktiviert werden.

Zur Tumorinduktion ist eine Expositionszeit der aromatischen Amine von mindestens zwei Jahren nötig. Ein möglicher Tumor kann dann nach einer Latenzzeit von bis zu 40 Jahren auftreten. Intensität und Dauer der Exposition korrelieren zudem positiv mit dem Erkrankungsrisiko (31).

Der wesentlichste Risikofaktor für die Entstehung von Blasenkrebs stellt Zigarettenkonsum dar. Raucher haben gegenüber Nichtrauchern ein bis zu fünffach höheres Risiko einen Blasentumor zu entwickeln. Man vermutet einen Nikotinabusus bei bis zu 60% der betroffenen Patienten (11, 12, 26).

Der Grund dafür ist u.a. das Amin 2- Naphthylamin, das früher auch zur Herstellung von Azofarbstoffen verwendet wurde und wesentlicher Bestandteil des Zigarettenrauches ist. Wie oben beschrieben, hat jener Stoff eine kanzerogene Wirkung. Die Dauer des Tabakkonsums korreliert dabei positiv mit dem Risiko der Tumorentstehung. Es ist bis heute noch nicht empirisch erforscht, ob das Beenden des Rauchens nach Auftreten von Harnblasenkrebs die Prognose der Erkrankung verbessern kann (5).

Ein weiterer Risikofaktor ist das Zytostatikum Cyclophosphamid. Patienten nach immunsupprimierender Behandlung mit Cyclophosphamid können ein bis zu neunfach höheres Risiko aufweisen, an einer chronischen Zystitis zu erkranken (87). Bei gleichzeitigem Bestehen eines Phenacetinabusus (zur Schmerzreduktion und Fiebersenkung) kann zudem Blasenkrebs auftreten (30). Deshalb wird, seit dies bekannt ist, 2-Mercaptoethansulfonat- Natrium (Mesna) zur Zystitisprophylaxe bei Cyclophosphamidpatienten gegeben. Phenacetin ist seit 1986 nicht mehr im Handel erhältlich und die Abgabe sowie Herstellung sind verboten.

Chronische Entzündungen im Bereich der Blase erhöhen ebenfalls das Risiko für eine maligne Neubildung, indem sie eine Metaplasie des Urothels induzieren. Dazu zählen u.a. chronische Harnwegsinfekte und langjähriges Blasensteinleiden. Ursache hierfür sind wahrscheinlich Nitrosamine, welche von Bakterien gebildet werden (107).

Als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten von Blasenkrebs gilt eine chronische Infektion mit *Schistosoma haematobium*, dem Verursacher der Bilharziose. Die Bilharziose kommt v.a. in weiten Teilen Afrikas und in den arabischen Ländern, wie Irak und Ägypten, endemisch vor (33, 50).

Eigenständige Risikofaktoren sind ein hoher Nitritgehalt des Trinkwassers und Halogenalkane bei gechlortem Trinkwasser (19).

1.1.3 Histologische Einteilung und Pathologie

Urothel ist der Begriff für das normale Harnblasenepithel. Es wird auch als Übergangs- oder Transitionalzellepithel bezeichnet. Das Urothel, das aus drei bis sieben Zellschichten besteht, kleidet die ableitenden Harnwege aus und liegt einer Basalmembran auf, der wiederum kubische Basalzellen aufsitzen. Diese Basalzellen werden auch Umbrellazellen genannt, da sie sich schirmartig über das Urothel ausbreiten (64). Mit der Desquamation werden sie ausgeschwemmt. Breitet sich nun z.B. eine Entzündung oder ein Kanzerogen im Epithel aus, kann das Urothel verändert werden. Atypien können entstehen. Es kommt zu Kernveränderungen, Anisomorphie und Hyperchromasie der Zellkerne. Dieses kann reversibel sein. Bestehen die Atypien aber länger und differenzieren sich weiter, so bleiben die Veränderungen bestehen und ein Tumor kann sich entwickeln. Die Tumore der Harnblase lassen sich grob einteilen in primäre und sekundäre Tumoren sowie in benigne und maligne (62, 107).

Bei über 90% der Harnblasentumoren handelt es sich um primäre, maligne Urothelkarzinome, sogenannte Transitionalzell- Karzinome (TCC), welche epithelialen Ursprungs sind (62). 7% der Tumoren sind Plattenepithelkarzinome, die v.a. mit dem Auftreten der Bilharziose vergesellschaftet sind (50). Diese Art von Tumoren kann aber auch durch Harnröhrenstrikturen, Blasensteine oder Fremdkörper, wie z.B. Dauerkatheter, hervorgerufen werden (108). Mit bis zu 1-2% sind Adenokarzinome der Harnblase relativ selten (76). Sie entstehen wahrscheinlich aus Urachusresten im Blasendachbereich oder aus nachbarschaftlichen urethralen Drüsen (124).

Als sekundäre Tumoren bezeichnet man Infiltrationen aus anderen Geweben, wie z.B. aus der Vagina, der Prostata und dem Dickdarm. Auch Metastasen, die v.a. aus Magen,- Bronchial- und Mammakarzinomen sowie dem Melanom in die Blase gelangen, werden als sekundäre Karzinome bezeichnet (32, 51).

Mit 60-70% wächst die Mehrheit der Harnblasentumore multifokal, wobei v.a. die Hinterwand, die Seitenwände und der trigonale Bereich betroffen sind.

Als eine Art Sonderform des TCC ist das Carcinoma in situ (Cis) abzugrenzen. Das Cis stellt ein Frühstadium eines epithelialen Urothelkarzinoms dar, welches nicht invasiv wächst, sondern sich lediglich intraepithelial ausbreitet, d.h. die

Lamina propria mucosae nicht infiltriert. Es weist ein rasenartiges, nicht exophytisches Erscheinungsbild auf. Mikroskopisch sind die Zellen jedoch nicht vom invasiv wachsenden Karzinom zu unterscheiden. Cis wird auch als schlecht differenzierter Tumor bezeichnet (G3 Stadium). In der Regel metastasiert das Cis nicht, es kann sich aber nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit zu einem gefährlichen Tumor weiterentwickeln, indem es die Basalmembran durchbricht (51, 64). In der Literatur findet man Angaben, dass 38-83% der Cis-Tumoren innerhalb von fünf Jahren in ein invasives Stadium übergehen (2, 57). Invasive Tumoren können endo- (nach innen) oder exophytisch (nach außen) wachsen. Die endophytisch wachsenden Tumore werden auch als „solide“ bezeichnet, d.h. sie sind fest und zunächst örtlich begrenzt. Endophytische Tumoren wachsen zusätzlich meist invasiver als exophytische (27).

1.1.4 TCC Klassifikation (Tumorstaging und Tumorigradung)

In Europa teilt man das Harnblasenkarzinom zum einen nach der TNM Klassifikation für urologische Tumoren der „Union International contre le Cancer“ (UICC) ein, zum anderen nach dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen (WHO Klassifikation).

Diese Einteilungen sind nötig, um eine geeignete Therapie für den Patienten zu finden und die Prognose abschätzen zu können.

Die TNM Klassifikation beschreibt das lokale und organübergreifende Wachstum des Tumors. „T“ steht für das lokale Wachstum (Tumor), „N“ für den Lymphknotenbefall (Nodes) und „M“ für die Metastasierung (Metastasen). Je nach Infiltrationstiefe kann man oberflächliche von muskelinvasiven Tumoren unterscheiden.

Oberflächliche Tumoren sind Cis, pTa und pT1, welche nur die Schleimhaut infiltrieren. Die muskelinvasiven Tumoren ab pT2 bis pT4b wachsen zudem in die umgebende Muskulatur ein (32).

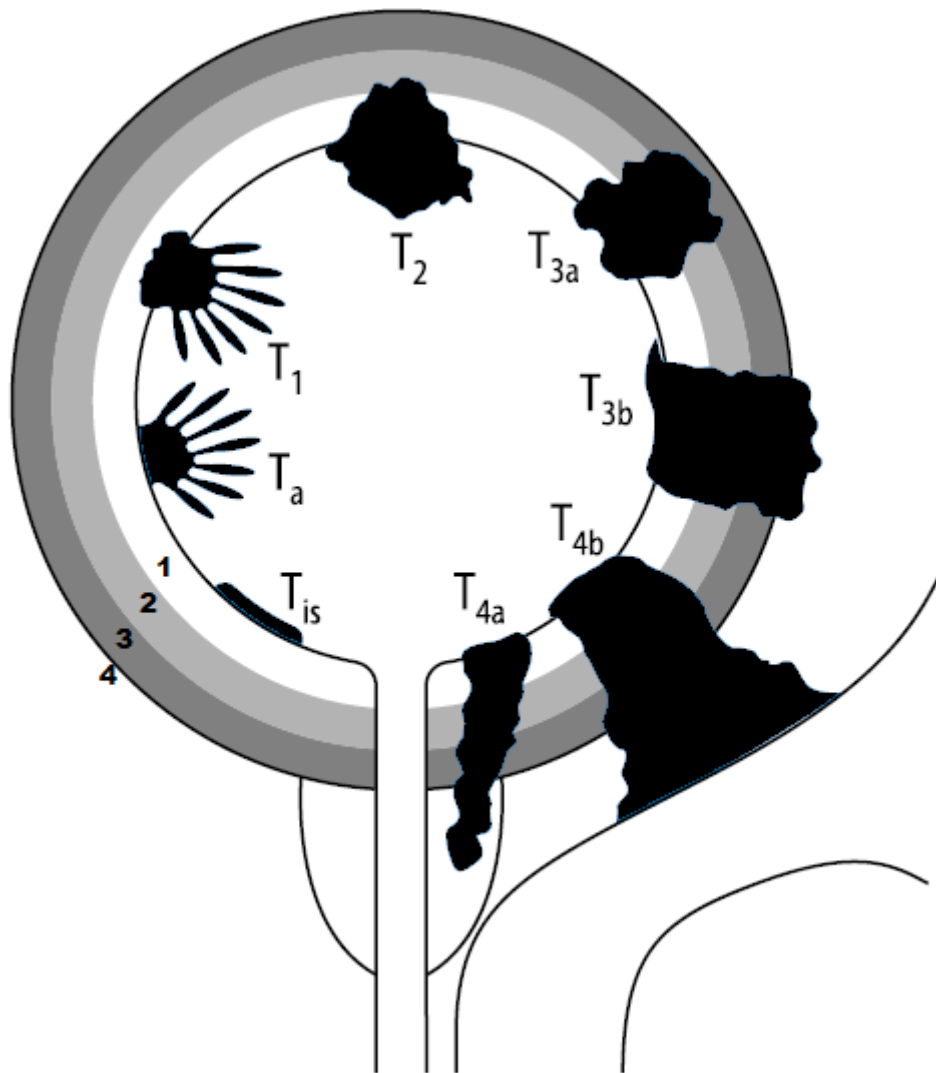


Abbildung 1-1 - Klassifikation des Harnblasenkarzinoms gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (2002), Abbildung modifiziert nach (32)

Legende:

- 1 Urothel
- 2 subepitheliales Bindegewebe
- 3 Muskulatur
- 4 perivesikuläres Fettgewebe

TNM Klassifikation nach UICC (2002):**T – Primärtumor**

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Ta Nichtinvasives papilläres Karzinom
- Tis Carcinoma in situ: „flacher Tumor“
- T1 Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
- T2 Tumor infiltriert die Muskulatur
 - T2a Tumor infiltriert die oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
 - T2b Tumor infiltriert die tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
- T3 Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
 - T3a mikroskopisch
 - T3b makroskopisch
- T4 Tumor infiltriert eines der folgenden Organe: Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand, Bauchwand
 - T4a Tumor infiltriert Prostata oder Uterus oder Vagina
 - T4b Tumor infiltriert Beckenwand oder Bauchwand

N – regionale Lymphknoten

- Nx regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 kein Anhalt für regionale Lymphknoten
- N1 Metastase in solitärem Lymphknoten: 2 cm oder kleiner in größter Ausdehnung
- N2 Metastase in solitärem Lymphknoten: mehr als 2 cm, aber kleiner als 5 cm in größter Ausdehnung, oder multiple Lymphknoten, ebenfalls kleiner als 5 cm
- N3 Metastasen in Lymphknoten mit größter Ausdehnung von mehr als 5 cm Größe

M – Fernmetastasen

- Mx Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen vorhanden

Mit regionären Lymphknoten sind die Lymphknoten des kleinen Beckens gemeint, die von Aa. iliacae externae und internae versorgt werden sowie die Lymphknoten des N. obturatorius und perivesikal gelegene Lymphknoten.

Fernmetastasen finden sich v.a. in der Lunge, in der Leber und im Skelettsystem. Sie werden begünstigt durch die sehr gute Durchblutung dieser Körperregionen.

Smith und Buscarini beschreiben, dass das Auftreten von Lymphknoten- und Fernmetastasen stadienabhängig ist. Bei ca. 30% des untersuchten Patientenkollektivs mit einem pT2 bis pT3a Stadium waren Lymphknotenmetastasen bereits vorhanden. Allerdings waren diese Metastasen schon bei 60% der Patienten mit einem pT3b Stadium nachweisbar (13, 110).

Die TNM Klassifikation wird zudem durch ein sogenanntes Grading System ergänzt, um den Differenzierungsgrad des Tumors histologisch beurteilen zu können. Dabei wird eine Biopsie des Tumorgewebes mikroskopisch untersucht und Größe und Form der Zellkerne, die Teilungsaktivität und die Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe beurteilt. Es gilt der Differenzierungsgrad der am stärksten von der Norm abweichenden Tumorzellmorphologie (20).

Das Grading System wurde 2004 von der WHO überarbeitet. Allerdings ist die frühere Version von 1973 in der Praxis noch sehr geläufig.

G – 1973 WHO Grading System

- Gx Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

G – 2004 WHO Grading System

- papilläre urogenitale Neoplasie mit niedrig- malignem Potenzial (PUNLMP)
- „Low grade“ papilläres Urothelkarzinom
- „High grade“ papilläres Urothelkarzinom

Gut differenzierte G1 Tumore weisen einen wesentlich günstigeren Verlauf auf als undifferenzierte, anaplastische G4 Tumore.

Der Differenzierungsgrad korreliert zudem mit dem Tumorstadium und der Überlebenszeit. Schlecht differenzierte Tumoren haben demnach ein höheres Tumorstadium und eine schlechtere Prognose (57, 103, 124).

1.1.5 Klinisches Beschwerdebild

Das klassische Erstsymptom eines Harnblasentumors ist in bis zu 80% der Fälle eine schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie, wobei diese sowohl intermittierend als auch dauerhaft auftreten kann. Das Ausmaß der Hämaturie korreliert nicht mit der Größe des Tumors. Der Beginn der Symptomatik ist meist schleichend und mögliche Beschwerden werden vom Patienten häufig bagatellisiert. Bei jeder schmerzlosen Makrohämaturie muss ein urogenitaler Tumor ausgeschlossen werden.

Weitere Symptome können anhaltende zystische Beschwerden, wie Dysurie (erschwerzte gewollte Blasenentleerung, die schmerzhaft sein kann) und Pollakisurie (häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen) mit Drangsymptomatik sein. Bei einem lokal fortgeschrittenen Harnblasentumor können Symptome auftreten, die durch ein invasives Wachstum hervorgerufen werden. So kann z.B. bei Wachstum in die Harnleiter eine Harnstauungsniere mit uni- oder bilateraler Obstruktion der Harnleiter auftreten, was sich durch Flankenschmerz, Pyelonephritis und Fieber äußern kann. Zusätzlich kann eine B-Symptomatik, wie z.B. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Anämie, auftreten.

Als Zeichen einer ossären Metastasierung kommt es zu Knochenschmerzen, eine mögliche Lungeninfiltration kann sich durch Husten bemerkbar machen.

Bei Infiltration des Dickdarms können Stuhlunregelmäßigkeiten auftreten, die sich als Obstipation oder Diarrhoe darstellen (51, 57, 64, 122).

1.1.6 Diagnostik

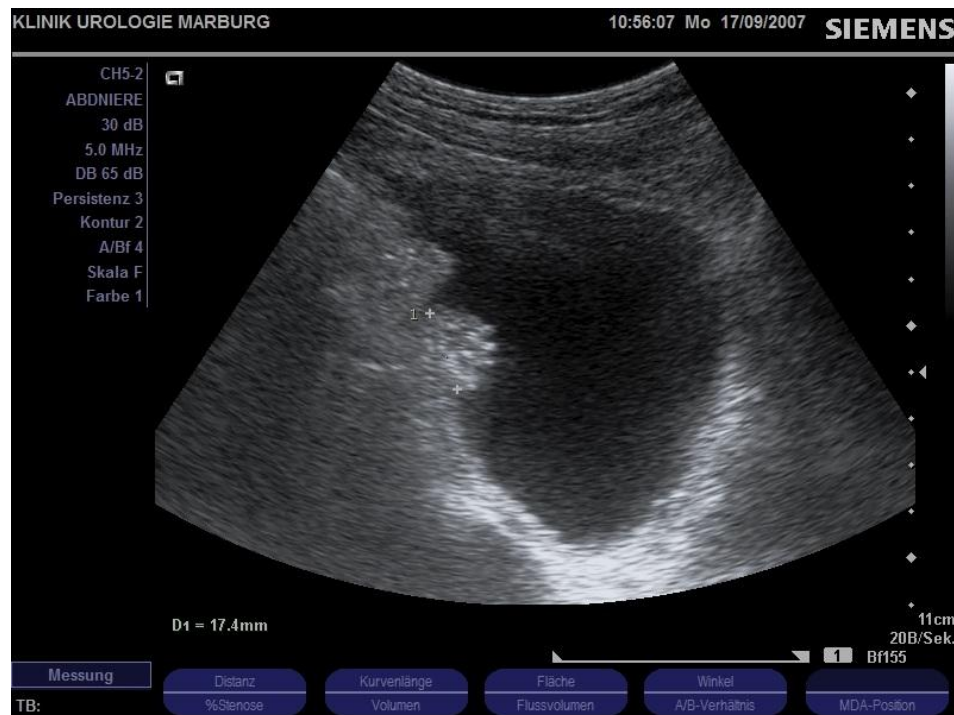
Initial muss eine ausführliche Anamnese sowie klinische Untersuchung des Patienten erfolgen.

Die Anamnese kann bereits genaue Hinweise auf die Diagnose geben, wenn man sich die Beschwerden des Patienten genau anhört. Alltägliche Gewohnheiten, wie Zigarettenkonsum, chemische Haarfärbung oder auch die Berufsanamnese, können diagnoseführend sein. Allerdings sind auch Informationen zu evtl. früher durchgeführten Strahlentherapien oder chronischen Infektionen nötig.

Neben der Anamnese steht die körperliche Untersuchung. Hier können Auffälligkeiten diagnostiziert werden, allerdings meist ohne definitiv wegweisend zu sein. Beim Blasenkarzinom stellen sich erst in lokal fortgeschrittenen Stadien Probleme ein, wie etwa eine Tumordinfiltration in die Prostata, welche man durch die rektale Untersuchung ertasten kann. Um einen Harnblaseninfekt ausschließen zu können, sollte man eine Harnanalyse inklusive Urinkultur abnehmen. Als nicht invasive Untersuchungsmethode hat die Urinzytologie eine große Bedeutung. 65-80% der G2 Tumore und sogar 85-90% der G3 Tumore können durch dieses Vorgehen detektiert werden. Bei einem Cis lassen sich sogar mehr als 90% der pathologischen Veränderungen aufgrund der abgeschilften Zellen im Urin zytologisch nachweisen (21, 39, 128, 134). Allerdings ist diese Wahl der Untersuchung stark abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers. Daneben existieren noch Urinmarker, wie z.B. das nukleäre Matrixprotein NMP22 (43). Wenn man der Literatur Glauben schenken möchte, können laut neuesten Erkenntnissen Hunde diese Marker riechen und somit Blasenkrebspatienten detektieren. 2004 erschien ein Artikel von Willis et al. mit der Überschrift: „*Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study*“ im British Medical Journal, welcher eine „Geruchs- Trefferquote“ von 41% hervorgebracht hat (130). Ob sich Hunde allerdings im klinischen Alltag als effiziente „Kollegen“ etablieren können werden, bleibt abzuwarten.

Im Rahmen der Bildgebung wird eine Sonographie des Abdomens zur Beurteilung der Nieren, der Leber und der Harnblase empfohlen (siehe Abbildung 1-2 und 1-3). Eventuell kann eine Harnstauungsniere oder eine suspekte Füllung

der Harnblase erste Hinweise auf die Größe und intravesikale Lokalisation des Tumors liefern.



1-2 - Ultraschall der Harnblase mit 17,4 mm großem Tumor
(Bildmaterial aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg, zur Verfügung gestellt von PD Dr. A. Hegele)



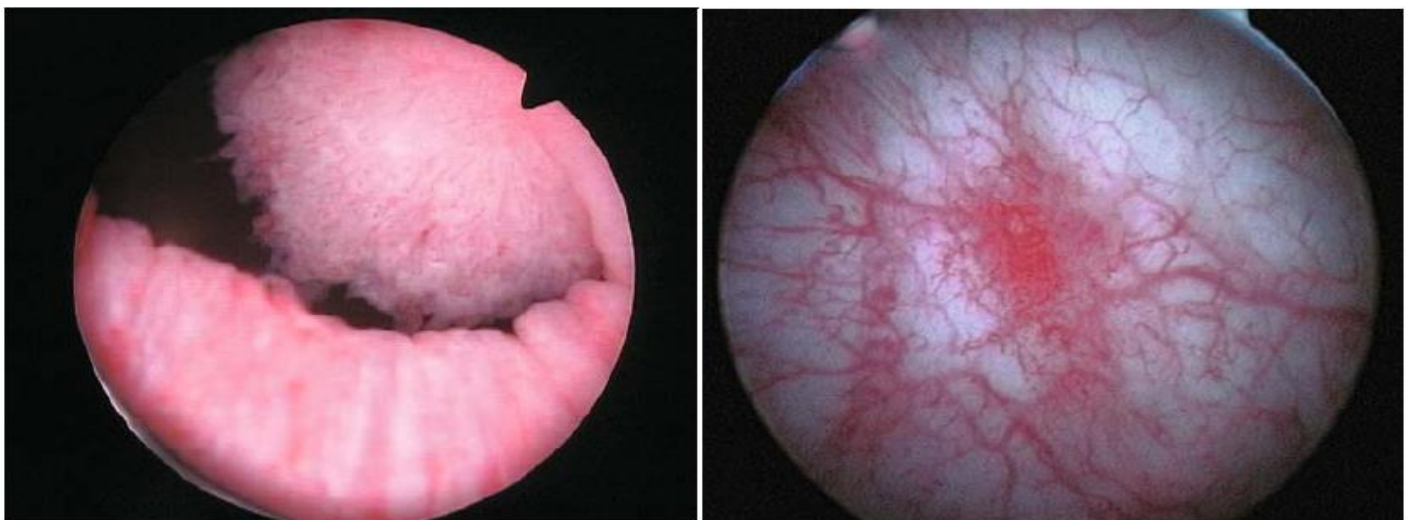
1-3 - Ultraschall der Harnblase mit einem exophytischen Blasentumor
(Bildmaterial aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg, zur Verfügung gestellt von PD Dr. A. Hegele)

Wenn der Verdacht auf ein tumoröses Geschehen in der Harnblase besteht, muss weitere spezifische Diagnostik betrieben werden. Ein Infusionsurogramm kann zur Untersuchung des oberen Harntraktes durchgeführt werden. Hier treten in bis zu 5% der Fälle Tumoren auf.

Die Basis aller Diagnostik bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom und zudem auch das sensitivste Verfahren ist die Zystoskopie. Mit dieser Methode wird die Blase direkt inspiziert und ein makroskopischer Tumor bzw. suspekte Areale können erfasst werden (siehe Abbildung 1-4).

Ist ein Tumor zystoskopisch gesichert, erfolgt weitere spezifische Diagnostik: eine Röntgenaufnahme des Thorax wird durchgeführt, um etwaige thorakale Metastasen darzustellen. Hingegen ist die Knochenszintigrafie als nuklearmedizinische Untersuchung nur bei klinischer Symptomatik indiziert.

Magnetresonanztomographie und Computertomographie sind keine obligaten Untersuchungsmethoden, um die lokale Ausbreitung aufzuzeigen. Sie können als weiterführende Mittel eingesetzt werden, um z.B. multiple Fernmetastasen zu erfassen (49, 51, 93, 123).



Großer papillärer, exophytischer Harnblasentumor im
Blasenauslassbereich

Carcinoma in situ der Harnblase

Abbildung 1-4 - Zystoskopie der Harnblase (45)

1.1.7 Therapie und Prognose

Für die Therapie des Blasenkarzinoms sind die Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) einzuhalten. Primär ist wichtig zu wissen, wie tief der Tumor bereits in das Gewebe infiltriert ist, oder ob er bereits metastasierte.

Gegebenenfalls kann durch die transurethrale Elektroresektion der Blase (TUR-B) der Tumor sofort abgetragen und Gewebeproben gewonnen werden, um den Grad der Differenzierung histologisch beurteilen zu können (90). Mit photodynamischer Technik lassen sich vor allem flache und unter Weißlicht weniger gut sichtbare Veränderungen gut darstellen (57). Dabei wird ca. zwei Stunden vor einer geplanten TUR-B Hexaminolävilinsäure in die Blase instilliert, welches die Biosynthese des roten Blutfarbstoffes Häm anregt. Als Folge davon akkumuliert das fluoreszierende Protoporphyrin IX intrazellulär in den sich rasch vermehrenden Zellen. Diese Zellen leuchten dann rot und können mit dafür speziell hergestellten Zystoskopen gut gesehen werden (65, 66, 67).

Die Mehrheit der Patienten (75%) weist bei Diagnosestellung einen oberflächlichen Tumor auf. 20% der Fälle sind muskelinvasiv und in 5% der Fälle ist der Tumor bereits bei Erstdiagnose metastasiert (48, 90, 106).

Für die Prognose des Patienten sind Histologie, Malignitätsgrad und Wachstumsverhalten des Tumors entscheidend. Bei wenig invasiven Tumoren (< pT2) ist die Fünfjahresüberlebensrate ca. 60%. Bei fortgeschrittenen Stadien fällt sie auf bis zu 10% ab (31).

1.1.7.1 Oberflächliches Blasenkarzinom (pTa, pT1,pTis)

Das Behandlungsziel ist ein tumorfreies Überleben mit funktionsfähiger Harnblase. Dieses Ziel kann durch die transurethrale Elektroresektion des Tumors (TUR) erreicht werden, welche bei oberflächlichen Tumoren einen kurativen Charakter aufweist.

Bei der TUR handelt es sich um ein minimal invasives endoskopisches Operationsverfahren, bei dem ein Resektoskop über die Harnröhre in die Blase einge-

führt wird. Das Resektoskop verfügt über eine Lichtquelle, eine Optik, eine Flüssigkeitszufuhr und einen Arbeitskanal, um bestmögliches Hantieren zu gewährleisten. Mittels elektrischen Stroms kann nun das erkrankte Gewebe mit Hilfe einer Schlinge unter optischer Kontrolle abgetragen werden.

Typischerweise kommt es bei oberflächlichen Tumoren nach einer TUR bei 70-80% der Patienten zu lokalen Rezidiven, wobei es bei 20-30% zusätzlich zur Tumorprogression mit Verschlechterung des Differenzierungsgrades kommen kann (31, 34, 37, 55, 81, 85). Eine Nachresektion kann nötig sein.

Aber auch nach zwei Jahren sind Rezidive mit Progressionen des Tumors möglich. Das Risiko für Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit kann man mit Tabellen kalkulieren (117, 121).

| Risikogruppe | Definition | Rezidiv- Wahrscheinlichkeit (%) | | Progressions- Wahrscheinlichkeit (%) | |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------|--|---------|
| | | 1 Jahr | 5 Jahre | 1 Jahr | 5 Jahre |
| | | | | | |
| Niedrig | Unilokulär | 15-24 | 31-46 | <1 | < 1-6 |
| | Ta, G1 Tumor ≤ 3 cm | | | | |
| Intermediär | Multilokulär | 24-38 | 46-62 | < 1-5 | <1-17 |
| | Ta-T1, G1-G2 >3 cm | | | | |
| Hoch | Multilokulär | 24-61 | 46-78 | 1-17 | 6-45 |
| | T1, G3 Rasche Rezidive, Cis | | | | |

Tabelle 1-1 - Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit verschiedener Tumorguppen

Trotz gegenwärtiger Therapiemöglichkeiten und -verbesserungen ist die Prognose der Patienten mit Harnblasenkarzinom schwer einzuschätzen. Sogar Patienten mit einem niedrig malignen Tumor zeigen Progressionsraten in bis zu 7,1% der Fälle und ein Mortalitätsrisiko von 4,3%. In hochmalignen Gruppen ist

das Progressionsrisiko sogar mit 41,6% angegeben, wobei das Mortalitätsrisiko bei 36,1% liegt (15).

Um den hohen Rezidivraten entgegenzuwirken, werden verschiedene Substanzen adjuvant in die Harnblase instilliert. Dies erfolgt postoperativ nach TUR-B im Rahmen einer Frühinstallation (möglichst innerhalb der ersten sechs Stunden), spätestens innerhalb von 24 Stunden. Für eine dauerhafte Instillationsprophylaxe (bis zu drei Jahren) stehen Zytostatika wie Doxorubicin und Mitomycin C zur Verfügung (28).

1.1.7.1.1 Topische Chemotherapie

Jeglicher Verdacht auf einen Tumor, der sich im Rahmen einer TUR-B weiter untermauern lässt, sollte mit einer Frühinstillation behandelt werden. Eine einmalige Frühinstillation mit 40 mg des Chemotherapeutikums Mitomycin C reduziert das Rezidivrisiko um 50% nach zwei Jahren (10, 111, 120). Bei Patienten mit einem „Low Risk Karzinom“, d.h. einem pTa-G1 Karzinom ≤ 3 cm, wird nach Leitlinien der European Association of Urology (EAU) und DGU keine weitere adjuvante Therapie empfohlen (90). Jedoch gibt es auch andere Daten, die zeigen, dass mit der Instillationstherapie die Rezidivrate bei dieser Gruppe gesenkt werden kann. Im individuellen Fall kann demnach eine adjuvante Therapie gerechtfertigt sein und eine einmalige Gabe von Mitomycin C erfolgen (28, 47, 111). Es wird ebenfalls diskutiert, ob eine wöchentliche Gabe eines Zytostatikums über einen Zeitraum von sechs Wochen erfolgen sollte (29).

Bei Harnblasenkarzinomen mit „Intermediate Risk“ sollte auf jeden Fall eine Instillationstherapie durchgeführt werden. Dabei wird zunächst eine Induktionstherapie mit einer sechs wöchentlichen Gabe eines Chemotherapeutikums durchgeführt. Anschließend erfolgt eine Erhaltungstherapie mit einer monatlichen Applikation für sechs bis zwölf Monate (52).

Studien haben gezeigt, dass besonders diese Gruppe von der Instillationstherapie profitiert (10, 28). In diesen Studien ist beschrieben worden, dass neben Mitomycin C und Epirubicin auch Gemcitabin verwendet werden kann. Diese Zytostatika zeigen nur geringe Nebenwirkungen. Hauptsächlich treten zystische

Beschwerden auf. Gemcitabin ist bislang noch als experimentell anzusehen (94).

Individuell ist die topische Chemotherapie auch für „High Risk Karzinome“ angezeigt. Hier kann ebenfalls die Langzeittherapie über sechs bis zwölf Monate erfolgen.

Generell kann die Effektivität der Chemoprophylaxe durch eine Konzentrationserhöhung des jeweiligen Medikamentes verbessert werden (29).

1.1.7.1.2 Topische Immuntherapie

Diese Form der Therapie ist der Goldstandard für „High Risk“ Karzinome (pT1-G3, Cis, rezidivierende und größere multifokale Tumoren pTa oder pT1-G2). Dabei werden die aus der Tuberkuloseimpfung bekannten Bakterien Bacillus Calmette-Guérin (BCG) viabel und attenuiert in die Harnblase instilliert.

Die erste Instillation erfolgt in der Regel am zehnten postoperativen Tag nach vollständigem Sistieren der Blutungen, um einer Keimverschwemmung mit möglicher generalisierter Tuberkulose entgegenzuwirken.

Pansadoro et al. konnten in einer Studie feststellen, dass bei Patienten mit pT1-G3 Tumoren bei einer Nachbeobachtungszeit von 74 Monaten eine Progression des Tumors in nur 8% der Fälle zu beobachten war. Die Überlebensrate betrug 93% (95).

Bei einem Cis zeigte die BCG Instillation exzellente Ergebnisse: In 60-80% kam es zu Tumorfreiheit nach fünf bzw. vier Jahren (9, 29, 56, 70, 71, 72).

Jedoch ist auch darauf hinzuweisen, dass bei einer Therapie mit BCG die Nebenwirkungen höher sind als bei einer Chemotherapie. Es kann zu Dysurie, Zystitiden und rezidivierenden Temperaturen kommen. Zudem können eine Prostatitis und Epididymitis bei Männern auftreten. Die empfohlene Therapiedauer von drei Jahren wird aufgrund der Nebenwirkungen nur schwer von den Patienten erduldet, sodass bis zu 80% der Patienten die Behandlung vorzeitig abbrechen (73, 86).

Die Tabelle zeigt die gängigen Substanzen zur Rezidivprophylaxe und die jeweilige empfohlene Therapiedauer:

| Substanz/ Dosierung | Induktionstherapie | Langzeittherapie |
|--|--------------------|---|
| Mitomycin C 20 mg/Woche bzw. 1- malig | 6- 8 Wochen | Monatlich über 6-12 Monate |
| Epirubicin 30-80 mg/Woche bzw. 1- malig | 6- 8 Wochen | Monatlich über 6-12 Monate |
| BCG 1-5x 10⁸ Keime/Woche | 6 Wochen | Ab dem 10. postoperati- ven Tag, nach 3 und 6 Monaten, dann halbjähr- lich bis 3 Jahre, jeweils 1x wöchentlich 3 Wo- chen lang |

Tabelle 1-2 - Gängige Substanzen zur Rezidivprophylaxe und jeweilige Therapiedauer
(modifiziert nach 26, 121)

1.1.7.2 Muskelinvasives Blasenkarzinom

(≥ pT2, BCG- resistentes Cis, N0-Nx, M0)

Diese Art der Tumoren verhält sich im Wachstum und Ausbreitung aggressiver als die oberflächlichen Tumoren. Leider zeigt die Inzidenz einen ansteigenden Charakter: aktuell beträgt sie in Europa 19,5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, wobei die Mortalität bei 7,9 pro 100.000 Einwohner liegt (7). Sie metastasieren viel früher und haben damit auch eine ungünstigere Prognose, da schon bei Diagnosestellung mehr als die Hälfte der Patienten Mikrometastasen aufweisen (31, 51). In sehr optimistischen Daten findet man Angaben der Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit für pT2- Tumore von 89%. Im pT3- Stadium sinkt diese auf 79% (68).

Für invasive Harnblasenkarzinome ist die radikale Zystektomie das Standardtherapieverfahren. Generell muss natürlich der Allgemeinzustand, das Alter und die etwaigen Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden. Zudem ist dem Patientenwillen eine bedeutende Priorität beizumessen. Als mögliche Alternativen kommen dann Strahlentherapie, oder auch eine kombinierte Radio- und Chemotherapie zum Einsatz.

Ebenfalls wird die radikale Zystektomie bei Patienten mit ausgedehntem oberflächlichem Karzinom empfohlen, wenn der Befund nicht mit einer TUR-B kontrolliert werden kann oder unter palliativen Aspekten zur Verbesserung der Lebensqualität, wenn z.B. eine Harnstauung und daraus resultierende Schmerzen bestehen (74, 90).

Nach einer medianen Laparotomie und Inzision des Peritoneums wird die radikale Zystektomie mit der beidseitigen Entfernung der pelvinen Lymphknoten begonnen. Beim männlichen Patienten werden neben der Harnblase auch die Prostata und die Samenblase entfernt. Bei Frauen werden Harnblase, Uterus, Adnexen und die Scheidenvorderwand entfernt. Ist auch die Harnröhre betroffen, wird zusätzlich eine Urethrektomie durchgeführt (51, 62, 63, 124).

Bei einer nötigen Harnableitung unterscheidet man zwischen kontinenten und inkontinenten Formen. Entschieden wird die Art der Ableitung nach dem Tumorstadium, dem Allgemeinzustand des Patienten, den Komorbiditäten und den persönlichen Wünschen des Patienten (51).

Eine Art der inkontinenten Harnableitung ist die Ureterkutaneostomie. Dabei wird der Ureter in die Haut implantiert. Diese Form kommt v.a. bei multimorbiden, älteren Patienten zum Einsatz.

Eine weitere mögliche inkontinente Harnableitung ist das Ileum-Conduit. Dabei wird zwischen Ureter und Haut ein Darmsegment interponiert. Ideal ist eine Länge von etwa 20 cm präterminalen Ileums (1). Von außen wird dann ein Urin-Auffangbeutel auf die Haut geklebt. Diese Form wird v.a. bei Patienten angewandt, die wegen körperlicher oder geistiger Defizite kein kontinentes Reservoir durch Miktionskontrolle oder Katheterismus beherrschen können, oder als palliative Therapieoption. Die Komplikationsraten halten sich in akzeptablen Grenzen (59, 88).

Zur kontinenten Harnableitung soll hier die Ileumneoblase mit Anschluss an die Harnröhre genannt werden. Die Ileumneoblase ist die Harnableitungsform erster Wahl bei Patienten jüngeren Alters und ist in den meisten Kliniken Standard der orthotopen Harnableitung (1, 116). Dabei wird aus ca. 60 cm Dünndarm, welcher antimesenterieell eröffnet wird, eine kugelige Neoblase gebildet. Nach Implantation der Ureteren wird diese orthotop platziert und mit der Harnröhre verbunden. Seltener wird die Anlage eines katheterisierbaren Pouches, z.B. im Nabelbereich, als heterotrope kontinente Harnableitung gewählt. Die kontinente Harnableitung ist nur bei Patienten mit guter Nierenfunktion und Tumorfreiheit der prostatistischen Harnröhre durchführbar (124). Falls die präoperative Untersuchung der Urethra noch nicht erfolgt ist, kann auch intraoperativ mittels Schnellschnittverfahren die Harnröhre histologisch auf maligne Veränderungen untersucht werden.

Die Komplikationsraten der radikalen Zystektomie mit anschließender Harnableitung sowie die dazugehörigen Mortalitätsraten sind in den letzten Jahrzehnten immer weiter zurückgegangen. Die Entscheidung der besten Harnableitung für den Patienten ist individuell zu stellen und ist abhängig vom Patienten selbst, aber auch von Erfahrungen und Präferenzen des Operateurs und von der Tumorart und -ausdehnung (41, 59, 88, 109, 115, 116).

Untersuchungen zur postoperativen Lebensqualität nach unterschiedlichen Harnableitungsformen sind schlecht interpretierbar. Vornehmlich wird die Lebensqualität durch die Therapieergebnisse der Tumoresektion bestimmt. Die Form der Harnableitung spielt dabei eine nebensächliche Rolle (6).

Wie oben schon erwähnt, kann als zusätzliche Therapieoption die Chemo- und Radiotherapie erwogen werden. Bei der zytostatischen Therapie wird zwischen präoperativer (neoadjuvant), postoperativer (adjuvant) und palliativer Chemotherapie unterschieden. Bei fortgeschrittenem oder bereits metastasiertem Karzinom kann eine neoadjuvante Chemotherapie einen positiven Effekt auf das Überleben haben. Dabei werden verschiedene Zytostatika kombiniert verabreicht. Als Beispiel sollen hier die Kombinationen aus Methotrexat-Vinblastin - Cisplatin (CMV) und Methotrexat- Vinblastin- Cisplatin- Doxorubicin (M-VAC) genannt werden. M-VAC ist neben einer Kombination aus Gemcitabin

und Cisplatin aktueller Standard (99). Genauer wird dazu im Abschnitt 1.1.7.3 eingegangen.

Sowohl Pectasides et al. als auch Rosenberg et al. konnten in Studien bisher keinen verbesserten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zeigen. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sollen zusätzlichen Aufschluss geben (101, 105).

Bislang wird eine Strahlentherapie nur für Patienten empfohlen, die eine operative Therapie ablehnen oder für jene, die die dafür erforderlichen Maßgaben nicht erfüllen. In ausgewählten Fällen kann man beide Therapien als Radiochemotherapie kombinieren, wenn z.B. klinische Beschwerden bestehen oder eine palliative Zielsetzung angestrebt ist (23).

1.1.7.3 Metastasiertes Stadium

Die Langzeitüberlebensprognose für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom ist schlecht. Sie schwankt zwischen 30 und 0%, je nach Ausmaß der Metastasierung. Für diese Patientengruppe wird eine Chemotherapie als Therapie der Wahl empfohlen. Sie erbringt als einzige Therapie einen Überlebensvorteil und zeigt Ansprechraten von 40 bis 70% (22, 25, 112, 113).

Als Standardverfahren wurde bisher die Kombinationstherapie aus Methotrexat, Vinblastin, Cisplatin und Doxorubicin (M-VAC) durchgeführt. Durch die starken Nebenwirkungen dieser Medikamente wurde allerdings in nur 15 bis 20% der Fälle ein Langzeitüberleben beobachtet. Die mediane Überlebenszeit lag lediglich bei 13 Monaten (78, 79, 112, 114, 125).

Alternativ wird eine Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin eingesetzt. Sie zeigen eine geringere Toxizität als das M-VAC Schema bei gleichen Ansprechraten. Besonders ältere Patienten mit mäßigem Allgemeinzustand scheinen von dieser Behandlung zu profitieren, sodass diese Kombination mittlerweile in Europa als Standardtherapie „first-line“ anzusehen ist (126).

Über die Nebenwirkungen einer Chemotherapie, wie Ausfall von Haaren, Übelkeit und Erbrechen, muss der Patient in jedem Fall vorher aufgeklärt werden.

Als Langzeitnebenwirkungen einer Radiatio-Therapie sollte ebenfalls über eine sogenannte „Strahlenblase“ aufgeklärt werden, welche mit Schrumpfung der Blase und Drangsymptomatik behaftet ist.

Derzeit ist der Stellenwert der chirurgischen Metastasenentfernung noch nicht ausreichend geklärt. Im individuellen Fall kann diese aber zur Verbesserung der Lebensqualität sinnvoll sein (92).

1.2 CEA und CA 19-9

1.2.1 Allgemeines

Tumormarker werden für die Früherkennung von Tumoren immer wichtiger und gewinnen zunehmend an Bedeutung. Aber auch zur Therapieüberwachung, Prognose- und Stagingermittlung sowie in der Nachsorge der Patienten werden sie immer unerlässlicher.

Unter Tumormarkern versteht man körpereigene Substanzen, die bei Patienten mit malignen Erkrankungen in höherer Konzentration als bei Gesunden nachweisbar sind. Diese Marker können vom tumorösen Gewebe selbst gebildet werden, aber auch von nicht malignen Zellen, z.B. als Antwort des Immunsystems (40, 77, 89, 129, 132). Dies sind z.B. Proteine oder Glykopeptide, die sich mit unterschiedlichen spezifischen Methoden im peripheren Blut oder anderen Körperflüssigkeiten nachweisen lassen. Aber auch bestimmte Enzyme oder Hormone können als Tumormarker eine Rolle spielen.

Spielt sich ein tumoröses Geschehen im Körper ab, lassen sich diese Marker in erhöhten Konzentrationen messen, wobei die Höhe des Anstiegs meistens positiv mit der Tumorlast korreliert. Unter Therapie würde demnach der Tumormarkerspiegel abfallen, bei einer möglichen Tumorprogression würde der Marker ansteigen.

Die Ermittlung der Tumormarker stellt beim Patienten ein minimal invasives Verfahren dar (Blutabnahme) und ist im Vergleich zu bildgebenen Verfahren weniger belastend.

Der klinische Wert eines Tumormarkers hängt stark von dessen Spezifität und Sensitivität ab. Ideal ist ein Tumormarker, wenn er exakt für den Tumor ist, den

er messen soll, d.h. wenig falsch positive Ergebnisse hat (Spezifität). Zudem soll er möglichst empfindlich für den Tumor sein, d.h. möglichst wenig falsch negative Resultate aufweisen (Sensitivität).

1.2.2 CEA

CEA ist die Bezeichnung für Carzinoembryonales Antigen, welches zur Gruppe der carcinofoetalen Antigene gehört. Physiologischerweise wird diese Art von Antigenen in der Embryo- und Fetalzeit exprimiert. Nach der Geburt wird die Produktion gedrosselt, sodass CEA beim gesunden Erwachsenen kaum nachgewiesen werden kann.

Die Geninformationen für CEA, das zur Familie der Immunglobuline gehört, liegen auf dem langen Arm des Chromosoms 19. Die Molekülmasse liegt bei ca. 180 kD, der Kohlenhydratanteil liegt zwischen 54 bis 60% (40, 89). Richtwert, Graubereich und Halbwertszeit sind in Tabelle 1-3 angegeben.

CEA ist ein etablierter Tumormarker im Bereich des Stagings und der Nachsorge des Colon- und Pankreaskarzinoms sowie des Adenokarzinoms der Lunge und des Mammakarzinoms (als Zweitmarker neben CA 15-3). In den Leitlinien der European Group of Tumor Markers (EGTM) wird die Bestimmung präoperativer CEA Konzentrationen beim kolorektalen Karzinom für die Tumornachsorge und für die Prognoseabschätzung empfohlen (24). Bei alkoholischer Leberzirrhose, Colitis ulcerosa, Morbus Chron, Pankreatitis oder entzündlichen Lungenerkrankungen können erhöhte Werte vorkommen (35, 96).

Die Zellen, die CEA bilden, bauen es in ihre Zellmembran ein und geben es in das Blut ab. Demnach kann man CEA im Blut, aber auch auf Zellen nachweisen. Falsch positive Werte findet man bei Rauchern (102).

1.2.3 CA 19-9

CA 19-9 steht für Carbohydrate-Antigen 19-9. Es ist ein Glykoprotein-Marker mit einer Molekülmasse von 36 kD. Richtwert, Graubereich und Halbwertszeit sind in Tabelle 1-3 angegeben. Dieser Tumormarker leitet sich vom Lewis-Blutgruppensystem ab. Das CA 19-9 Hapten wird durch den monoklonalen Antikörper 19-9 definiert, welcher gegen ein Neuraminsäurederivat des Lewis-a-Sialyl-Lacto-N-Fucopentaose II- Blutgruppenantigens gerichtet ist. Allerdings sind 5% der Bevölkerung Lewis a/b-negativ und können daher das CA 19-9 Hapten nicht bilden. Bei diesen Personen ist der Marker also immer negativ, sodass sich eine maximale Spezifität von lediglich 95% erreichen lässt (129).

Die höchste Sensitivität hat CA 19-9 beim Pankreaskarzinom mit prognostischer und therapeutischer Signifikanz. Aber auch beim Gallengangskarzinom, Magenkarzinom und Colonkarzinom spielt es eine wichtige Rolle als Marker. Gelegentlich kann es auch bei benignen Erkrankungen der Gallenblase, bei Pankreatitis oder Nikotinabusus erhöht sein (8, 36).

| Marker | Richtwert | Graubereich | Halbwertszeit |
|---------|-----------------------------|-------------|---------------|
| CEA | < 3 ng/ml | < 10 ng/ ml | 2- 8 Tage |
| | (bei Rauchern < 5 ng/ml) | | |
| CA 19-9 | < 75 U/ml | < 120 U/ml | 4- 8 Tage |

Tabelle 1-3 - Richtwerte und Halbwertszeiten der Tumormarker CEA und CA 19-9 (133)

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser prospektiven, monozentrischen Untersuchung ist es, die klinische Wertigkeit von CEA und CA 19-9 beim Urothelkarzinom der Harnblase zu evaluieren. Für das Urothelkarzinom des oberen als auch unteren Harntraktes wurden vereinzelte Fälle erhöhter CEA und CA 19-9 Spiegel und eine Korrelation mit einem extravasikalem Wachstum bzw. Lymphknotenmetastasen in der Literatur beschrieben (54, 61, 100).

Die Harnblasentumormarker können insbesondere in der Nachsorge hilfreich sein bei Patienten, die eine regelmäßige Kontrollzystoskopie benötigen würden. Dies ist zum einen ein invasives Untersuchungsverfahren, was auch mit etwaigen Komplikationen für den Patienten verbunden ist, zum anderen aber auch sehr kostenintensiv. Die Kosten für eine lebenslange Kontrollzystoskopie liegen nach Daten aus den USA zwischen 96.000 und 187.000 Euro pro Patient (42).

Im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung ist geplant, allen Patienten, welche aufgrund eines Harnblasentumors zur operativen Therapie vorstellig werden, den CA 19-9 und CEA Spiegel im Serum zu bestimmen. Nach Erhalt der histologischen Untersuchung wird eine Korrelation zum Tumorstadium erfolgen. Als Kontrollgruppe fungierten Patienten, bei welchen eine TUR-B aufgrund des Verdachtes auf einen malignen Harnblasentumor durchgeführt wurde, die histologische Abklärung aber erfreulicherweise einen benignen Befund erbrachte.

Zusätzlich erfolgt eine immunhistochemische Untersuchung auf CEA und CA 19-9 am routinemäßig gewonnenen Material an Paraffinschnitten. Sowohl die Bestimmung der Parameter im Serum, als auch die immunhistochemischen Untersuchungen sind bei anderen Malignomen bereits etabliert und somit in der „Routinediagnostik“ verfügbar.

Ausgeschlossen werden Patienten mit einem Malignom anderer Entität in der Vorgeschichte. In die Auswertung gehen alle Daten ein, die für die sinnvolle Auswertung notwendig sind, wie z.B. Alter oder Geschlecht.

2 Material und Methoden

Die prospektiven Untersuchungen wurden von der lokalen Ethikkommission positiv bewertet (Nr. 176/08).

2.1 Fragestellung

Diese prospektive Untersuchung soll feststellen, ob bei Patienten mit Harnblasenkarzinom die für andere Malignomentitäten schon etablierten Tumormarker CEA und CA 19-9 eine klinische Wertigkeit besitzen. Darüber hinaus sollen die Serumwerte mit den histologischen Ergebnissen mittels immunhistochemischer Analyse korreliert werden.

2.2 Material

2.2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv und untersuchte Gewebeproben

Die vorliegende Studie basiert auf Daten der prospektiven Untersuchung von 217 konsekutiven urologischen Patientinnen und Patienten, die sich wegen einer Harnblasenproblematik in einem Zeitraum zwischen Juni 2008 und Februar 2010 in der Abteilung für Urologie und Kinderurologie der Universitätsklinik Marburg vorgestellt haben.

Aus schriftästhetischen Gründen wird im weiteren Textverlauf das generische Maskulinum verwendet.

Mit Verdacht auf einen malignen Blasentumor wurde bei allen Patienten vor geplanter transurethraler Blasentumorresektion (TUR-B) prospektiv die Tumormarker CEA und CA 19-9 im Serum bestimmt. Nach durchgeführter Operation erfolgte die Korrelation zum histologischen Befund.

Anfangs kamen 231 Patienten für die Untersuchung in Betracht. Davon wurden 14 Männer und Frauen nach histologischer Untersuchung des Gewebematerials ausgeschlossen, da die histologische Untersuchung kein Urothelkarzinom der Harnblase zeigte. Im Einzelnen waren dies sechs Patienten mit

Plattenepithelkarzinom, drei Patienten mit Prostatakarzinom, jeweils zwei Patienten hatten ein in die Harnblase metastasiertes Mammakarzinom bzw. einen endokrinen Tumor. Ein Patient litt an einem sarkomatoiden Karzinom. Von den letztendlich für die Untersuchung in Frage kommenden Patienten waren 166 Patienten männlich und 51 weiblich.

2.2.2 Blut- und histologische Untersuchungen

Für die immunhistochemischen Untersuchungen von entferntem Harnblasentumorgewebe im Rahmen einer Operation wurden alle in Frage kommenden Patienten aufgeklärt und mussten eine Einwilligungserklärung unterschreiben. Nach der Aufklärung erfolgte die Blutentnahme aus einer peripheren Vene des Patienten in 5 ml Serum- Monovetten (Sarstedt S-Monovetten, Nümbrecht). Innerhalb von einer Stunde wurden die Proben bei 2500 rpm für zehn Minuten bei 20°C zentrifugiert, der Plasmaüberstand pipettiert und aliquotiert. Die Bestimmung von CEA und CA 19-9 erfolgte am Cobas e601 (Roche, Grenzach-Wyhlen).

Der Normbereich für CEA liegt für diese Untersuchungen bei 0 bis 5 µg/L. CA 19-9 hat einen Normbereich zwischen 0 und 37 kU/L.

Die histologische Aufarbeitung des resezierten Materials erfolgte durch das Institut für Pathologie der Philipps- Universität Marburg gemäß der aktuellen UICC Klassifikationen (131).

Zunächst wurde das operativ gewonnene Material in 10% Formalin- Lösung fixiert. Danach erfolgte die Gewebeeinbettung in Paraffin, die Anfertigung mehrerer Schnitte und eine Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung. Ergab die Histologie einen benignen Befund, wie z.B. eine Urozystitis, wurden diese Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet. Alle Patienten mit dem histologischen Befund eines Urothelkarzinoms gehörten der Tumorgruppe an.

2.2.3 Chemikalien und Ansätze für die Immunhistochemie

- DAB Chromogen (Dako, Hamburg)
- Ethanol (Merck, Darmstadt)
- Entellan (Merck, Darmstadt)
- HRP Substrat Puffer (Dako, Hamburg)
- Peroxidase- Blocking Solution (Dako, Hamburg)
- Streptavidin Peroxidase (Dako, Hamburg)
- Target Retrieval Solution, pH 6,1 (Dako, Hamburg)
- Verdünner für Primärantikörper (Antibody Diluent, Dako, Hamburg)
- Wash Buffer (Dako, Hamburg)
- Xylol (Merck, Darmstadt)
- Hämalun: zu 50 mL Hämalun (nach Mayer) werden 250 mL aqua dest. gegeben

2.2.4 Geräte für die Immunhistochemie

- Dampfkocher MultiGourmet (Braun, Kronberg/Taunus)
- Inkubationsschränke (Ehret, Emmendingen)
- Kühl- und Gefrierschränke (Liebherr, Biberach an der Riss; Bosch, Gerlingen- Schillerhöhe)
- Mikroskop VANOX AHB3 (Olympus, Hamburg)
- Mikrotom SM 2000 R (Leica, Bensheim)
- Schnittautomat Cystomation Autostainer plus (Dako, Hamburg)
- Superfrost R plus Objektträger (Menzel- Gläser, Braunschweig)
- Wasserbäder (GFL, Burgwedel)

2.2.5 Antikörper

Die verwendeten monoklonalen Primärantikörper entstammen der Spezies Maus (Mouse) und sind gegen humane Proteine gerichtet.

- Anti CA 19-9 (Dako, Hamburg)
 - Clone 1116-NS-19-9
- Anti CEA (Linaris, Wertheim)
 - Clone 85A12

Der verwendete Sekundärantikörper ist gegen die Immunglobuline der Maus gerichtet, in der der Primärantikörper produziert wurde. Verwendet wurden Biotinylated Secondary Antibodies der Firma Dako, Hamburg.

2.3 Methoden

2.3.1 Gewebeaufbereitung zur immunhistochemischen Färbung

Damit die zu untersuchenden Paraffinblöcke mit den operativ gewonnenen Proben leichter bearbeitet werden konnten, wurden sie für 20 Minuten bei -20°C im Gefrierschrank gelagert. Nach dem Frieren der Blöcke wurden ca. 2 µm dicke Schnitte mit einem Schlitten- Mikrotom (SM 200 R, Leica, Bensheim) angefertigt. Diese Schnitte wurden dann auf Superfrost-Glasobjektträger (Menzel, Braunschweig) aufgezogen und für ca. 60 Minuten im Brutschrank bei 60°C getrocknet.

2.3.2 Immunhistochemie

2.3.2.1 Prinzip

Das Prinzip der Immunhistochemie beruht auf der eindeutigen Identifizierung von bestimmten Gewebeeigenschaften durch eine spezifische Affinität von Antikörpern zu einer bestimmten Antigen- Eigenschaft. Im Idealfall kommt es zu einer spezifischen und hochaffinen Bindung zwischen Antikörper und Epitop

(z.B. Aminosäuregruppen oder Oligosaccharidketten). Der Antikörper ist mit einem Detektionssystem gekoppelt, sodass das Vorhandensein des Antikörpers auf dem Gewebeschnitt sichtbar gemacht werden kann. Ziel ist es, ein Signal am Epitop deutlich zu erkennen.

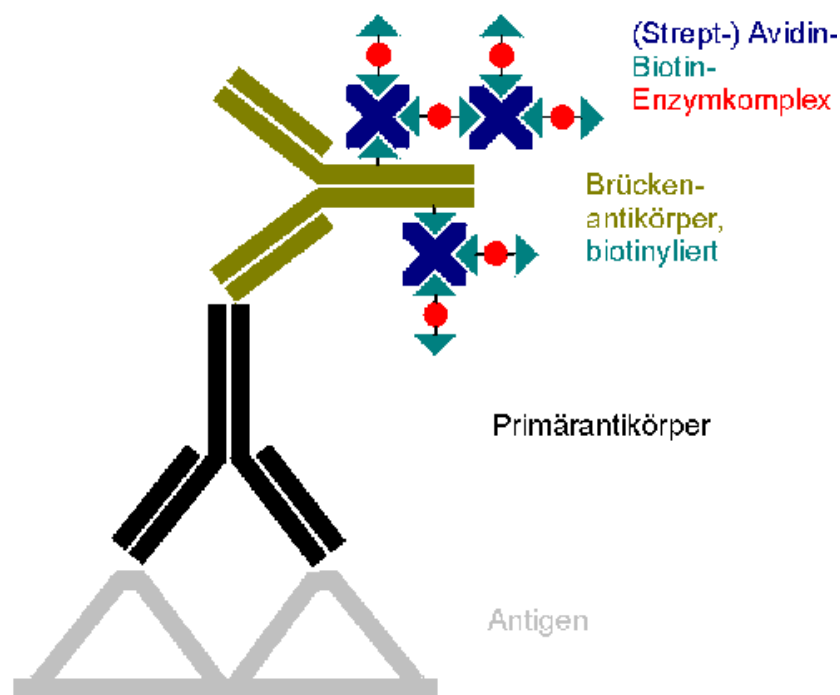
2.3.2.2 Anwendungen der Immunhistochemie

Diese Art der Färbung hat ein breites Anwendungsspektrum. Zellen, Gewebe und deren speziellen Funktionsweisen können mittels dieser Methode untersucht werden. Die Einführung der Immunhistochemie in die Routinediagnostik gibt die Möglichkeit, maligne Tumoren identifizieren und charakterisieren zu können (75, 119).

Durchgeführt werden kann die Immunhistochemie auf Gefrier-, Paraffin-, Vibratom- und Kunststoffschnitten sowie auf frei flottierenden Schnitten und Zellkulturen.

2.3.2.3 Die Avidin- Biotin- Complex- Methode (ABC- Methode)

Diese Methode der Immunhistochemie ist sehr weit verbreitet (53). Sie macht sich zunutze, dass das Glykoprotein Avidin eine hohe Affinität zu Biotin hat. Avidin, ein Hühnereiweiß-Glykoprotein, hat aufgrund eines isoelektrischen Punktes bei zehn eine Neigung, sich bei physiologischem pH an lecitinähnliche, negativ geladene Gewebeteile zu binden. Deshalb wird heutzutage eher das Protein Streptavidin aus dem Pilz *Streptomyces avidinii* verwendet. Zunächst wird ein Komplex aus Avidin und biotinyliertem Enzym für die Farbreaktion gebildet. Insgesamt hat Avidin vier Bindungsstellen für Biotin, welche aber aufgrund der molekularen Konfiguration nicht alle besetzt werden. Freie Bindungsstellen am Komplex binden so an das Biotin des biotinylierten Sekundär- bzw. Brückenantikörpers. Als wasserlösliches Vitamin lässt sich Biotin gut mit Antikörpern koppeln. Der Sekundärantikörper ist in einer anderen Spezies als Primärantikörper hergestellt worden. Er erkennt den F_c - Teil des Primärantikörpers, welcher direkt an Avidin gekoppelt ist.



(Strept-) Avidin-Biotin-Complex ABC-Methode

Abbildung 2-1 - (Strept-) Avidin- Biotin- Complex Methode bei immunhistochemischen Färbungen
(modifiziert nach Dako, Detektionssysteme 2004)

Die Reaktion zwischen Antikörper und Antigen wird durch eine Enzym-Substrat-Reaktion sichtbar gemacht. Hierbei wird aus einem farblosen chromogenen Substrat eine farbige Ausfällung hervorgerufen. Mittels Lichtmikroskop kann man das Antigen nun spezifisch in oder auf der Zelle nachweisen.

Für diese Arbeit wurde als Markerenzym HRP (Meerrettichperoxidase) verwendet. Das Enzym Peroxidase ist endogen in Blutzellen vorhanden.

Um nun einen Kontrast gegenüber der primären Farbreaktion zu erhalten, wird eine Gegenfärbung durchgeführt. Diese sekundäre Farbreaktion macht zelluläre Strukturen sichtbar. Für diese Untersuchung wurde dafür Diaminobenzidin (DAB) als Chromogen verwendet.

2.3.2.4 Durchführung der ABC- Methode

Zur Entparaffinierung werden die Schnitte viermal für zehn Minuten in Xylol gestellt und durch eine absteigende Alkoholreihe (100%, 100%, 96%, 96%, 70%, 50%) gezogen. Danach werden die Schnitte für fünf Minuten in destilliertes Wasser (aqua dest.) gegeben.

Während die Schnitte mit dem verwendeten CA 19-9 Antikörper im aqua dest.-Bad bleiben, werden die CEA- Schnitte mit 100 µl des Puffers Target Retrieval Solution, pH 6,1 (Dako, Hamburg) behandelt und anschließend für 30 Minuten im Dampfkocher (Braun, Kronberg/Taunus) gekocht.

Anschließend werden alle Schnitte, sowohl für CEA als auch für CA 19-9, mit einem Waschpuffer (Dako Wash Buffer) gespült und in den Autostainer für die Immunhistochemie gelegt. Das Gerät macht nun folgende Arbeitsschritte automatisch:

1. Endogene Peroxidase- Blockierung für fünf Minuten (100 µl Peroxidase-Blocking Solution, Dako, Hamburg).
2. Spülen mit dem Waschpuffer.
3. Die Primärantikörper (jeweils 100 µl) werden für 30 Minuten auf die Schnitte gegeben. Der CEA Antikörper wird mit einem Verdünner auf 1:10 versetzt, der CA 19-9 Antikörper auf 1:200 (beides mit Antibody Diluent; Dako, Hamburg). Der Primärantikörper bindet hierbei an spezifische Antigene des Gewebes.
4. Spülen mit dem Waschpuffer, um die nicht gebundenen Primärantikörper zu entfernen.
5. Der Sekundärantikörper (100 µl) wird für 15 Minuten auf die Schnitte gegeben. Dieser ist mit Biotin konjugiert.
6. Spülen mit dem Waschpuffer zur Entfernung der nicht gebundenen Sekundärantikörper.
7. Nun erfolgt das Auftragen von 100 µl Streptavidin- Peroxidase (Dako, Hamburg) für weitere 15 Minuten. Dieser nun entstandene ABC-Komplex ist ein mit Peroxidase konjugierter Avidin- Biotin- Komplex, der mit den freien Stellen des Avidinmoleküls an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet.

8. Spülen mit dem Waschpuffer, um etwaige nicht gebundene ABC-Komplexe zu entfernen.
9. Es werden 100 µl DAB - Chromogen und ein HRP Substrat Puffer für fünf Minuten hinzugegeben. Das am ABC- Komplex konjugierte Peroxidase- Enzym bildet mit dem Chromogen eine bräunliche und in Alkohol unlösliche Farbe.
10. Spülen mit dem Waschpuffer.
11. Anschließend wird Schritt neun wiederholt.
12. Spülen mit dem Waschpuffer.

Hinterher werden die nun angefärbten Schnitte dem Autostainer entnommen und mit aqua dest. überspült.

Um die Zellen nun sichtbar zu machen, werden alle Schnitte zur Gegenfärbung in Hämalun getaucht. Das Spülen mit Leitungswasser stoppt die Färbung.

Zur Entwässerung der Schnitte werden diese durch eine aufsteigende Alkoholreihe gezogen und bleiben für jeweils fünf Minuten in 100% Ethanol und jeweils drei Minuten in 100% Xylol. So wird eine vollständige Dehydratation gewährleistet.

Abschließend werden alle Schnitte auf den Objektträgern mit ein paar Tropfen des Einschlussmittels Entellan bestrichen und mit einem Deckglas versiegelt.

2.3.3 Mikroskopische Auswertung der Immunhistochemie

Nachdem die Immunhistochemie durchgeführt wurde, galt es pro Patient insgesamt zwei Objektträger mikroskopisch zu untersuchen. Der eine Objektträger zeigte die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung in Bezug auf CEA, der andere in Bezug auf CA 19-9.

Mikroskopiert wurde mit einem Lichtmikroskop der Firma Olympus (VANOX AHB3) in 4-, 10- und 40-facher Vergrößerung. Die Ergebnisse wurden drei Gruppen zugeordnet und dokumentiert.

In Gruppe I kamen alle Schnitte, in denen als Ergebnis weniger als ein Viertel des Gewebes immunhistochemisch angefärbt war. Gruppe II bestand aus allem

Objektträgermaterial, in dem das Gewebe zwar mehr als ein Viertel der Fläche an spezifischer Färbung aufweisen konnte, aber dennoch weniger als die Hälfte. Die letzte Gruppe (Gruppe III) zeigte auf dem Objektträger Färbungen in mehr als der Hälfte des Gewebes. Die verwendeten Objektträger waren Superfrost R plus Objektträger der Firma Menzel- Gläser, Braunschweig.

Die erlangten Ergebnisse wurden dann mit den Serumergebnissen für CEA und CA 19-9 korreliert. Dabei gab es ebenfalls drei Gruppen. Gruppe I hatte keine Serumerhöhung aufzuweisen, d.h. die Normwerte für die beiden Tumormarker wurden nicht überschritten. Gruppe II musste für diese Untersuchung eine Serumerhöhung von mehr als 37 kU/L, aber weniger als 40 kU/L für CA 19-9 und mehr als 5 µg/L, aber weniger als 11 µg/L für CEA aufweisen. War der Serumwert für CA 19-9 größer als 40 kU/L und für CEA größer als 11 µg/L, so wurden die Ergebnisse der Gruppe III zugeordnet. CEA und CA 19-9 verhielten sich in Bezug auf die Expression im Gewebe annähernd gleich, sodass beide in der jeweils gleichen Gruppe aufgeführt sind. Anschließend haben wir Serumwerte und Immunhistochemie miteinander verglichen. Tabelle 2-1 stellt dies noch einmal grafisch dar.

| | Gruppe I 0 - > ¼ | Gruppe II > ¼ - < ½ | Gruppe III > ½ |
|---|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Gruppe I Keine Serumerhöhung | | | |
| Gruppe II CA 19-9 > 37 und < 40 kU/L CEA > 5 und < 11 µg/L | | | |
| Gruppe III: CA 19-9 > 40 kU/L CEA > 11 µg/L | | | |

Tabelle 2-1 - Grafische Darstellung von Immunhistochemie u. Serumparametern für CEA u. CA 19-9

Neben der mikroskopischen Untersuchung wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen Serumerhöhung von CEA und CA 19-9 und lokalem Tumorstadium untersucht. Wieder wurden die Serumergebnisse in die bekannten drei Gruppen unterteilt. Als zweite Größe dienten hier allein die Patienten mit einem Tumor. Differenziert wurde zwischen Patienten, die einen nicht invasiven Tumor aufwiesen, d.h. ein Tumor mit einer Klassifikation kleiner als pT2, und eine Gruppe, bei denen ein invasiver Tumor vorhanden war, also größer als pT2. Auch dies ist in Tabelle 2-2 grafisch dargestellt.

| | Patienten mit Tumor kleiner als T2 (nicht invasiv) | Patienten mit Tumor größer als T2 (invasiv) |
|--|--|---|
| Gruppe I Keine Serumerhöhung | | |
| Gruppe II CA 19-9 > 37 und < 40 kU/L CEA > 5 und < 11 µg/L | | |
| Gruppe III CA 19-9 > 40 kU/L CEA > 11 µg/L | | |

Tabelle 2-2- Grafische Darstellung von Tumorgroße u. Serumkonzentration von CEA u. CA 19-9

2.3.4 Bildgebung

Die Dias der Präparate wurden mit einer Farbkamera der Firma Olympus aufgenommen (Olympus - SIS ALTRA20) mit einer Auflösung von 1596 x 1196. Alle Fotos, die für diese Arbeit verwendet wurden, haben eine 200- fache Vergrößerung.

2.3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Einsatz des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Testes und des Kruskal-Wallis-ANOVA-Testes mit Hilfe der Software SPSS® for Windows, Version 17.0 (Microsoft, Redmond/ Washington). Der Mann-Whitney-U-Test dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung von zwei Verteilungen. Der Kruskal-Wallis-ANOVA-Test wird statistisch benutzt, um bei einer Varianzanalyse zu beobachten, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben hinsichtlich einer Variable in der Ordinalskala unterscheiden. Statistisch signifikant sind solche Werte, deren p- Wert kleiner als 0,05 ist.

3 Ergebnisse

3.1 Präzision der Ergebnisse

Die Präzision wird als Maß für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse herangezogen. Sie wird ermittelt, indem man Ergebnisse mittels Kalibratoren und Kontrollproben wiederholt. Zwei wichtige Parameter zur Bestimmung der Präzision sind die Intra- und Interassay- Varianz.

Die Intraassay- oder auch serielle Varianz wird bestimmt, indem man an einem Tag mehrere Qualitätskontrollproben misst. Die Interassay- Varianz, die auch als zeitabhängige Varianz bezeichnet wird, ergibt sich aus mehreren gemessenen Qualitätskontrollproben über einen längeren Zeitraum. Für chromatographische Bestimmungen sind Varianzschwankungen bis zu 15 % zulässig.

Die Statistische Auswertung dieser Untersuchung ergab eine Intraassay-Varianz für CEA von 1,53% - 3,3% bei einem Zielwert von 1,07 µg/L – 76,8 µg/L. Für CA 19-9 betrug die Varianz 1,39% - 1,45% bei einem Zielwert von 9,2 kU/L – 72,9 kU/L.

Für die Interassay- Varianz ergaben sich folgende Werte: für CEA betrug sie 1,39% - 4,08% mit dem Zielwert von 3,7 µg/L – 27,8 µg/L. Für CA 19-9 betrug die Varianz 1,38% - 2,39% bei einem Zielwert von 20,6 kU/L – 65,6 kU/L.

3.2 Klassifikation des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden zu Beginn unserer Analyse 231 Patienten in die prospektive Untersuchung eingebracht. Alle erhielten im Rahmen der Diagnostik eine primäre TUR-B. Anschließend wurden die gewonnenen Proben im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Marburg histologisch untersucht. 14 Patienten mussten nach der histologischen Überprüfung allerdings ausgeschlossen werden, da sie eine andere maligne histologische Entität aufwiesen als ein Urothelkarzinom der Harnblase. Dies waren insgesamt sechs Patienten mit Plattenepithelkarzinom, drei Patienten mit Prostatakarzinom,

zwei Patienten mit einem in die Harnblase metastasierten Mammakarzinom, zwei mit einem endokrinen Tumor und ein Patient mit einem sarkomatoiden Karzinom.

Von den verbliebenen 217 Patienten ergab die histologische Untersuchung des Operationsresektates bei 146 Patienten ein Urothelkarzinom. Bei 71 Patienten zeigte sich eine benigne Histologie, sodass diese Patienten als Kontrollgruppe fungierten.

Der Median des Alters aller untersuchten Patienten betrug 69,3 Jahre. Der Median des Alters bei den 51 weiblichen Patienten lag bei 68,4 Jahren. Die 166 Männer hatten ein Durchschnittsalter von 68,3 Jahren. Die jüngsten Patienten waren ein 21 Jahre alter Mann und eine 32 jährige Frau. Der mit 93 Jahren älteste Patient war männlich. Die älteste Frau war 88 Jahre alt.

3.2.1 Tumorgruppe

Von den insgesamt 146 Patienten waren 115 Personen männlich und 31 Personen weiblich. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median bei 70,3 Jahren ($SD \pm 10,8$).

Die Tumorgruppe wurde in zwei Fraktionen aufgeteilt. Die eine Gruppe zeigte Tumoren mit einem oberflächlichen, nicht muskelinvasiven Stadium, d.h. pTa und pT1 (NMIBC). Dieser Gruppe gehörten 108 der insgesamt 146 Patienten an. 46,6% der Patienten mit einem oberflächlichen Tumor hatten ein Tumorstadium pTa, das entspricht 68 Patienten. Die restlichen 40 Patienten wiesen ein pT1 Stadium auf (27,4 %). Die andere Gruppe zeigte histologisch ein muskelinvasives Tumorstadium, d.h. \geq pT2 (MIBC). In diese Gruppe wurden insgesamt 38 Patienten eingeordnet. Jeweils 19 Patienten hatten einen pT2 Tumor bzw. einen pT3/pT4/N+ Tumor. Das entspricht einem Prozentsatz von jeweils 13% (siehe Abbildung 3-1).

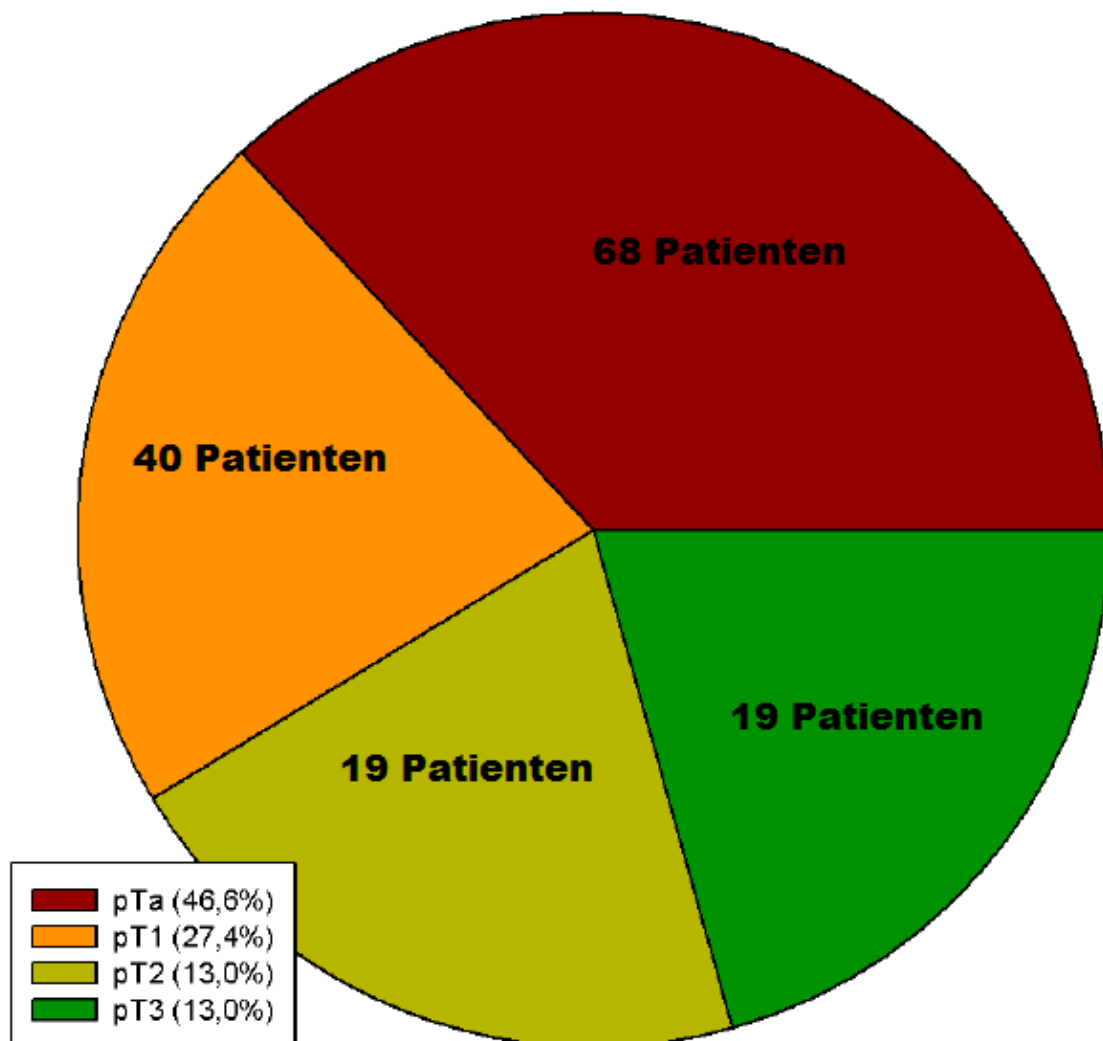


Abbildung 3-1 – Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit verschiedenen Tumorstadien

Die 146 Tumorpatienten wurden zusätzlich bezüglich des Tumorgradings unterteilt. Insgesamt wiesen 41 Patienten einen G1 Tumor auf (28,1%). Mit 25,3% waren G3 Tumore in dieser prospektiven Studie am wenigsten und G2 Tumore mit 46,6% am häufigsten vertreten (37 bzw. 68 Patienten). Dies ist in Abbildung 3-2 graphisch dargestellt.

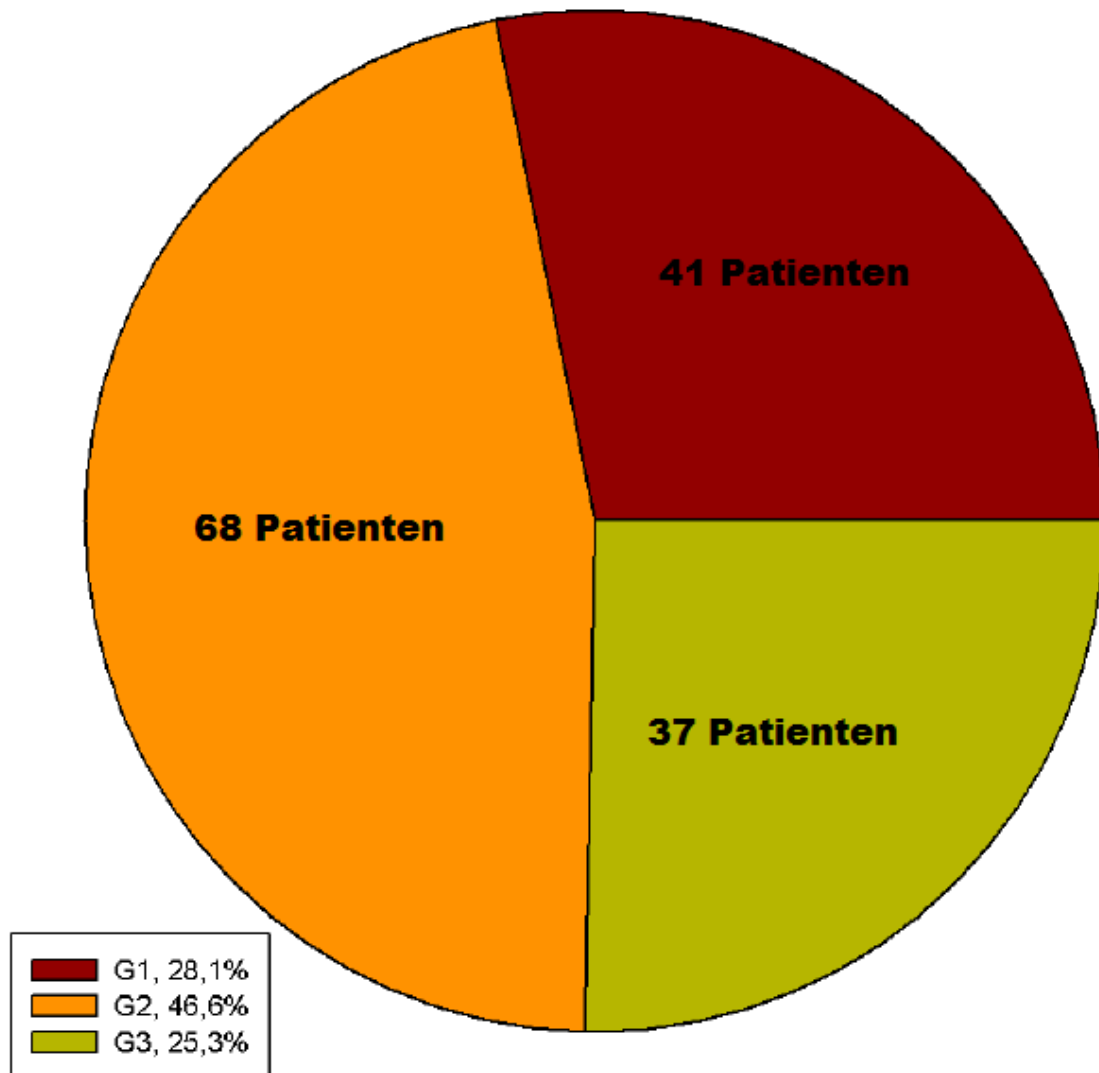


Abbildung 3-2 – Anzahl und Prozentsatz der Patienten im Grading

Bei neun Patienten zeigten sich initial bereits Metastasen. Acht dieser Patienten waren männlich und ein Patient weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 66,0 Jahren ($SD \pm 10,7$).

3.2.2 Kontrollgruppe

Neben den 146 Tumorpatienten gab es 71 Personen, die in die Kontrollgruppe eingeordnet wurden. Davon waren 51 Patienten männlich und 20 weiblich.

Der Median des Alters lag in der Kontrollgruppe bei 67,2 Jahren ($SD \pm 12,4$) (siehe Abbildung 3-3).

Der Median des Alters lag in der Kontrollgruppe bei 67,2 Jahren ($SD \pm 12,4$) (siehe Abbildung 3-3).

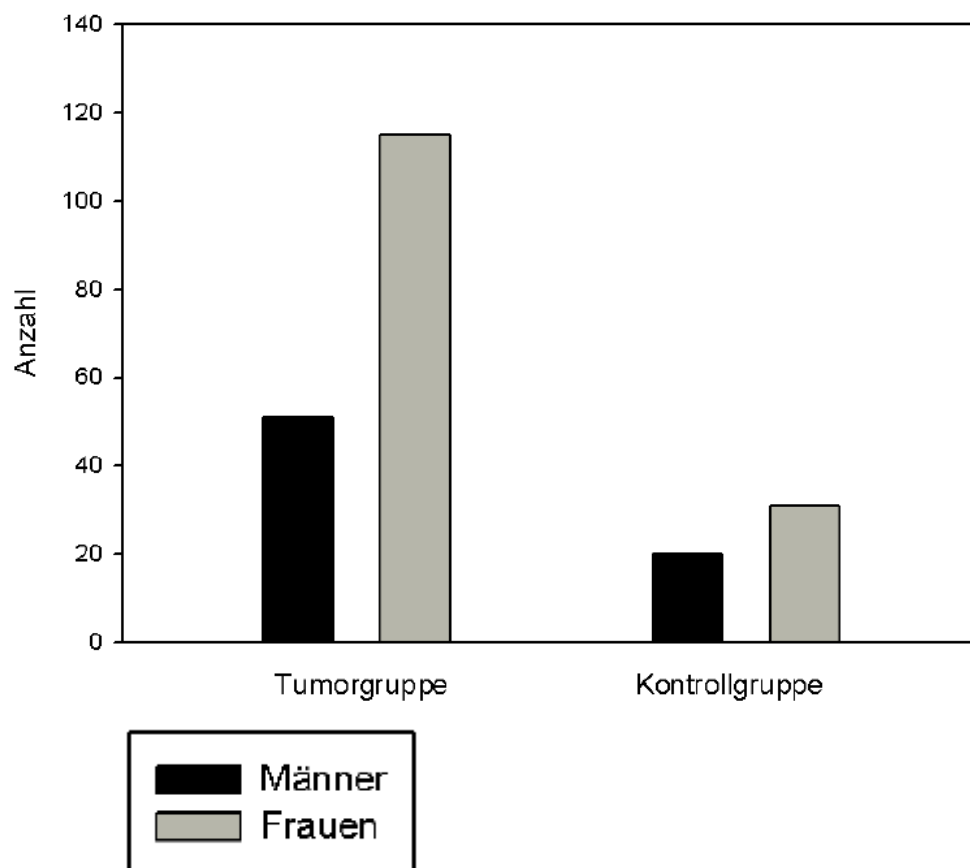


Abbildung 3-3 - Geschlechterverteilung zwischen Tumor- und Kontrollgruppe

3.3 Serumwerte

3.3.1 Serumerhöhungen von CEA und CA 19-9

Eine CEA Erhöhung fand sich bei 24 Patienten. In den Klammern ist jeweils die Standardabweichung angegeben. Der Median der TCC Gruppe lag bei 2 µg/L ($\pm 1,6$) und für die Kontrollgruppe ebenfalls bei 2 µg/L ($\pm 1,2$).

In der Tumorgruppe fand sich eine erhöhte Serum-CEA-Konzentration bei 17 Patienten. Neun dieser Patienten hatten ein oberflächliches Urothelkarzinom der Harnblase (NMIBC). Die restlichen acht Patienten gehörten der Gruppe an, die ein größeres Tumorstadium als T2 aufwiesen (MIBC).

In der Kontrollgruppe wiesen sieben Patienten eine CEA Erhöhung auf. Die statistische Auswertung zeigte, dass Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant höheren CEA-Serum-Werte ($p=0,234$) aufwiesen (siehe Abbildung 3-4).

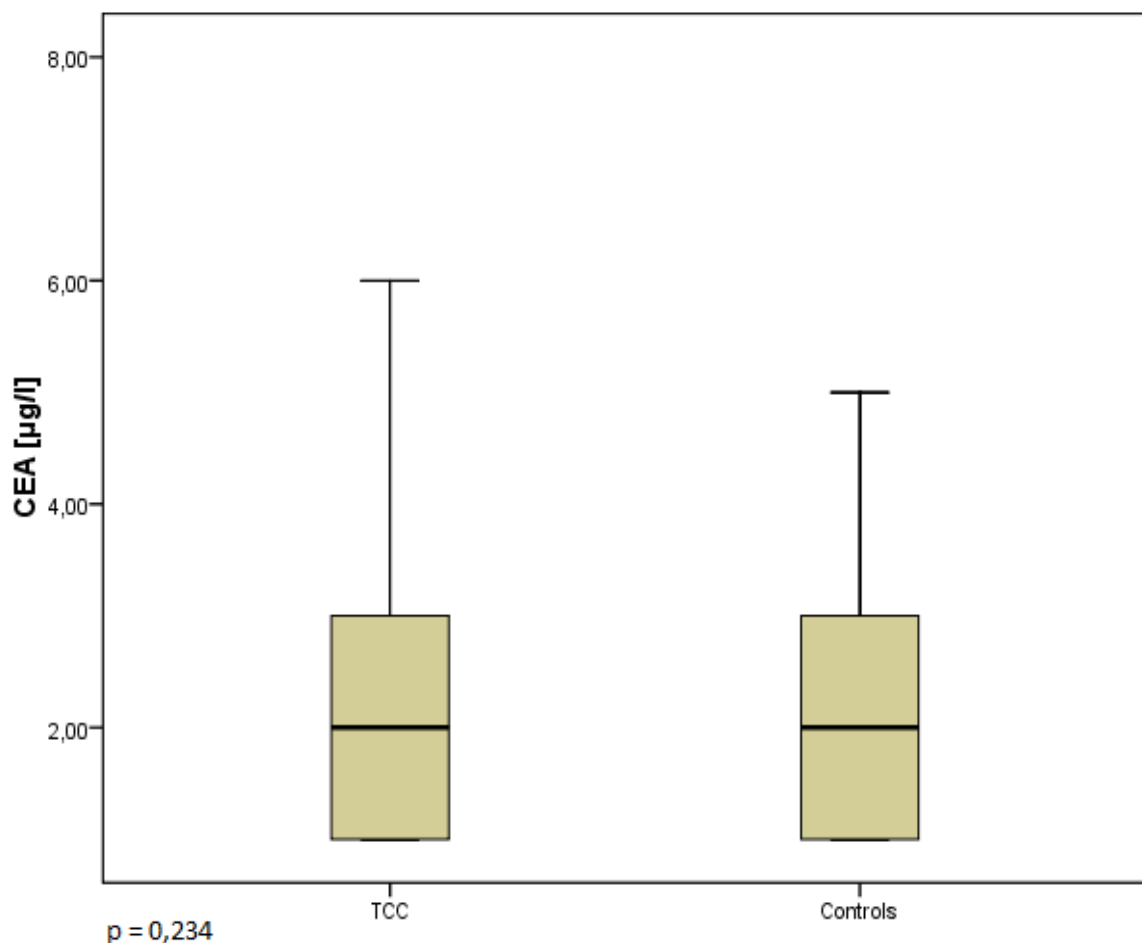


Abbildung 3-4 - Vergleich Kontroll- und Tumorgruppe für CEA Werte

Eine CA 19-9 Erhöhung fand sich bei insgesamt 37 Patienten. Der Median der Tumorgruppe lag bei 12 kU/L ($\pm 49,2$) und für die Kontrollgruppe bei 10,5 kU/L ($\pm 12,6$). 34 dieser Patienten waren der Tumorgruppe zugeordnet. Von diesen 34 Personen gehörten 16 Patienten der Gruppe an, die einen oberflächlichen Tumor aufwiesen. Die restlichen 17 Patienten zeigten ein muskelinvasives Tumorwachstum.

In der Kontrollgruppe wiesen insgesamt drei Patienten eine CA 19-9 Erhöhung auf. Auch hier wurden Patienten mit TCC mit der Kontrollgruppe verglichen, wobei festgestellt wurde, dass keine signifikanten Unterschiede bestehen ($p=0,061$). Das bedeutet, dass die Tumorgruppe keine signifikant höheren Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwies (siehe Abbildung 3-5).

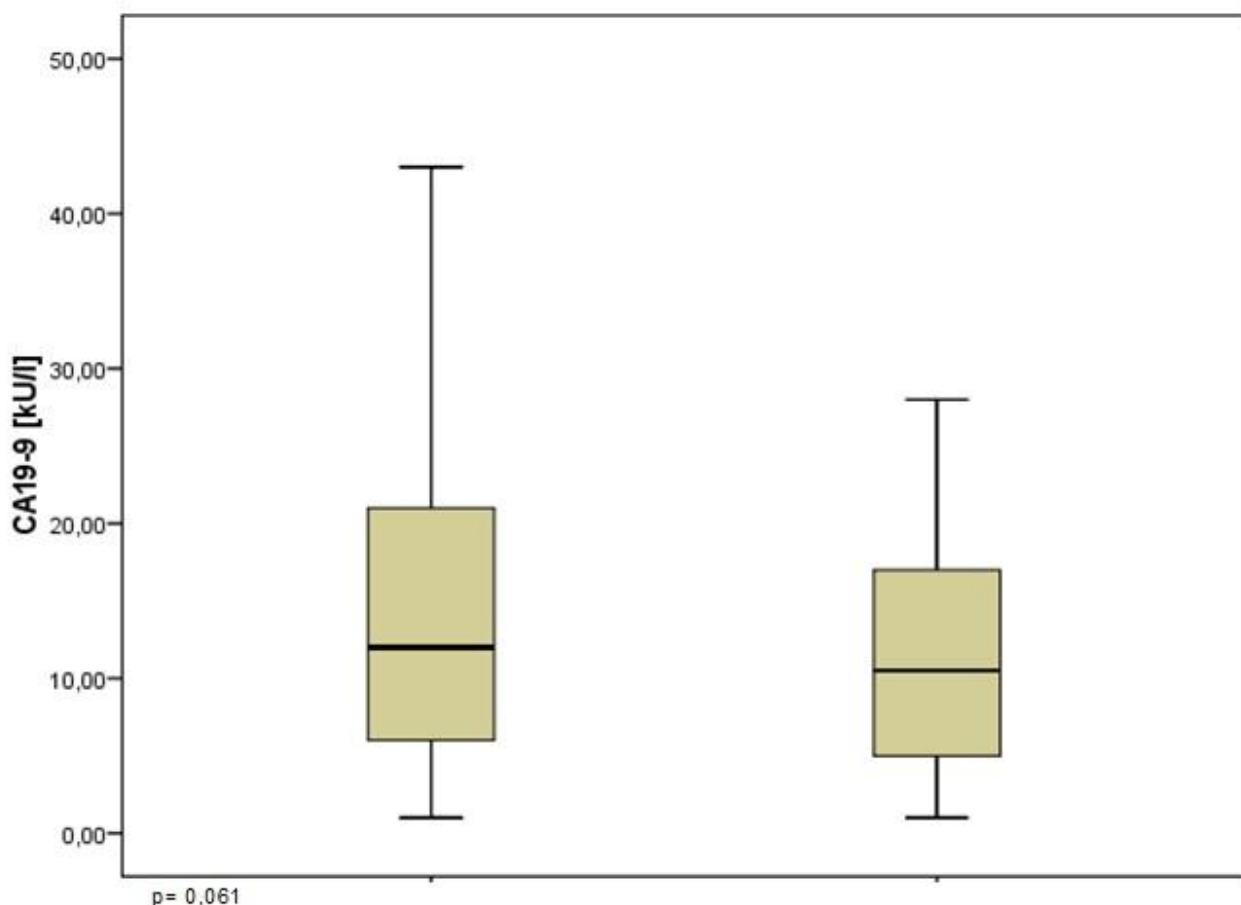


Abbildung 3-5 - Vergleich Kontroll- und Tumorgruppe für CA 19-9 Werte

Des Weiteren haben wir die Gruppe der muskelinvasiv- wachsenden Tumore mit der Gruppe der oberflächlichen Tumore verglichen. Patienten mit muskelinvasiven TCC zeigten im Vergleich zu oberflächlichen Tumoren signifikant erhöhte Werte, sowohl für CEA ($p=0,008$) als auch für CA 19-9 ($p<0,001$).

Der Median der Werte für CEA lag für NMIBC bei 2 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 1,3$) und für MIBC bei 2,5 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 2,1$). Für CEA siehe als grafische Darstellung die Abbildung 3-6.

Der Median der Werte für CA 19-9 lag für NMIBC bei 10 kU/l ($\pm 19,6$) und für MIBC bei 24,5 kU/L ($\pm 82,9$). Für CA 19-9 siehe als grafische Darstellung die Abbildung 3-7.

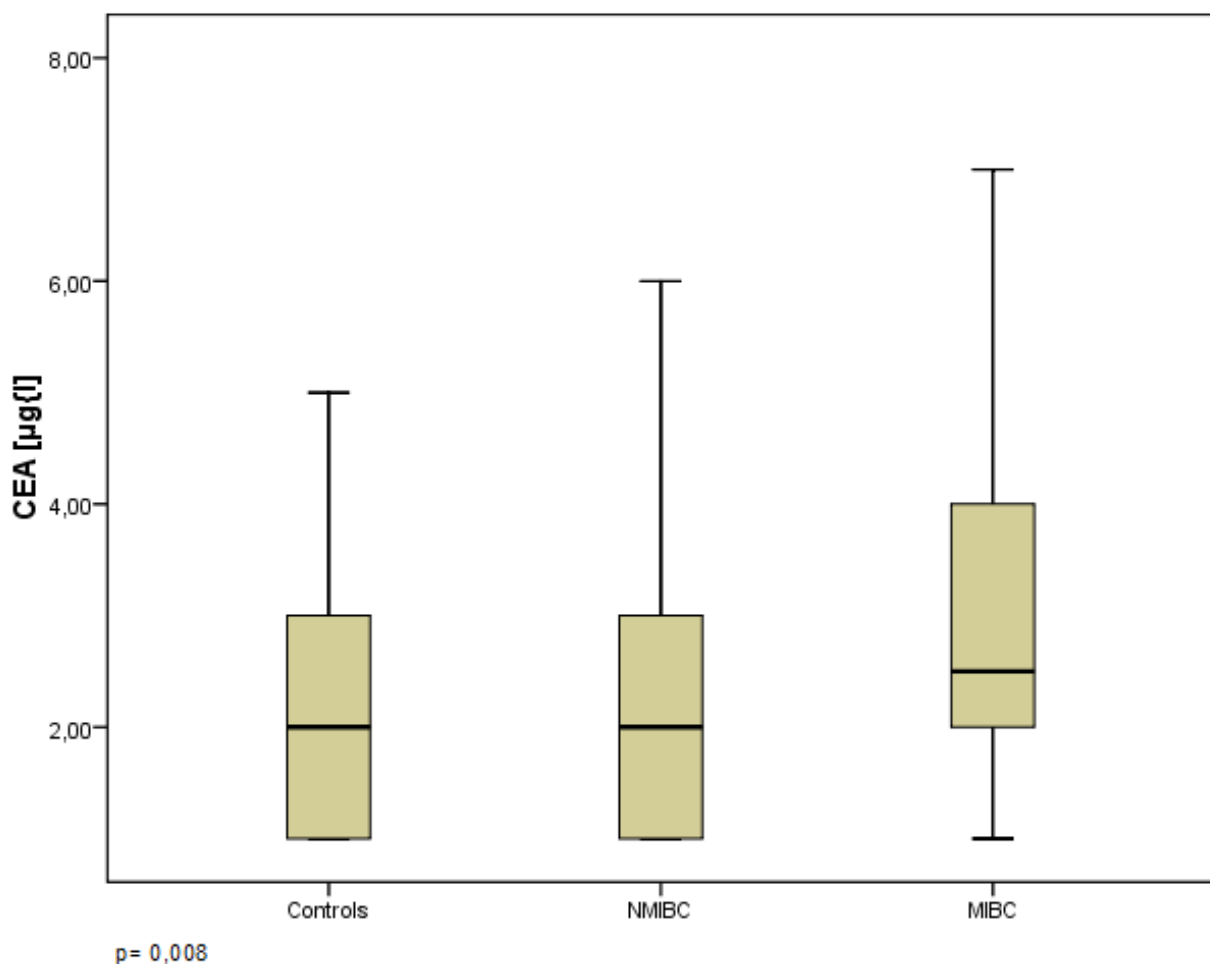
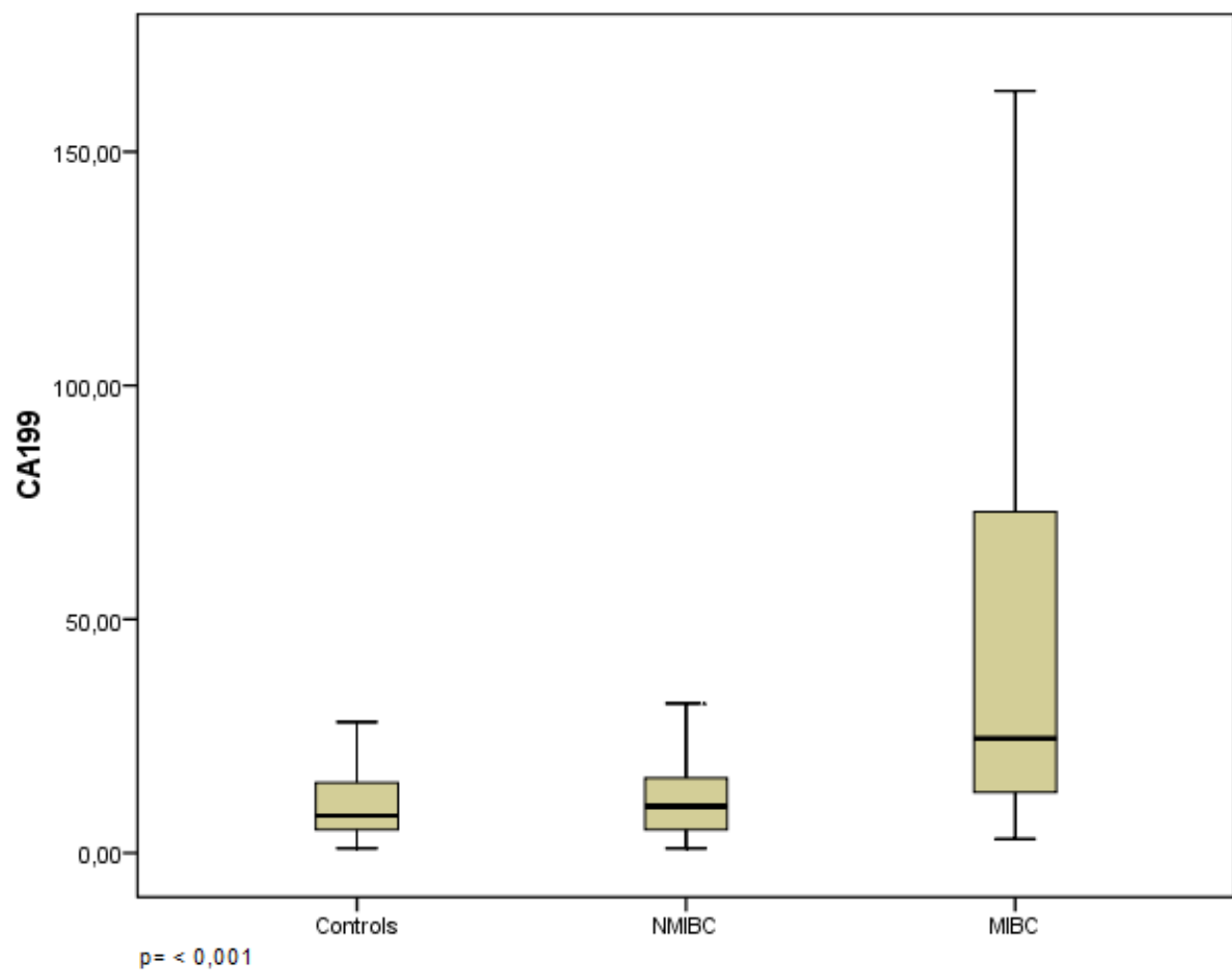


Abbildung 3-6- Patienten mit MIBC im Vergleich zu NMIBC für CEA.
Kontrollgruppe als Vergleich dargestellt



**Abbildung 3-7- Patienten mit MBIC im Vergleich zu NMIBC für CA 19-9.
Kontrollgruppe als Vergleich dargestellt**

Vergleicht man nun die oberflächlich wachsenden Tumore untereinander (pTa und pT1), so stellt man fest, dass Tumoren mit einem pT1 Stadium signifikant erhöhte Werte für CEA ($p=0,03$), jedoch nicht für CA 19-9 ($p=0,072$) aufweisen. Der Median der Werte für CEA lag im pTa Stadium bei 2 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 1,1$), im pT1 Stadium bei 3 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 1,5$). Als graphische Darstellung dient Abbildung 3-8.

Der Median der Werte für den Marker CA 19-9 lag im pTa Stadium bei 9 kU/L ($\pm 11,7$) und im pT1 Stadium bei 11 kU/L ($\pm 29,2$).

Siehe hierzu auch Abbildung 3-9.

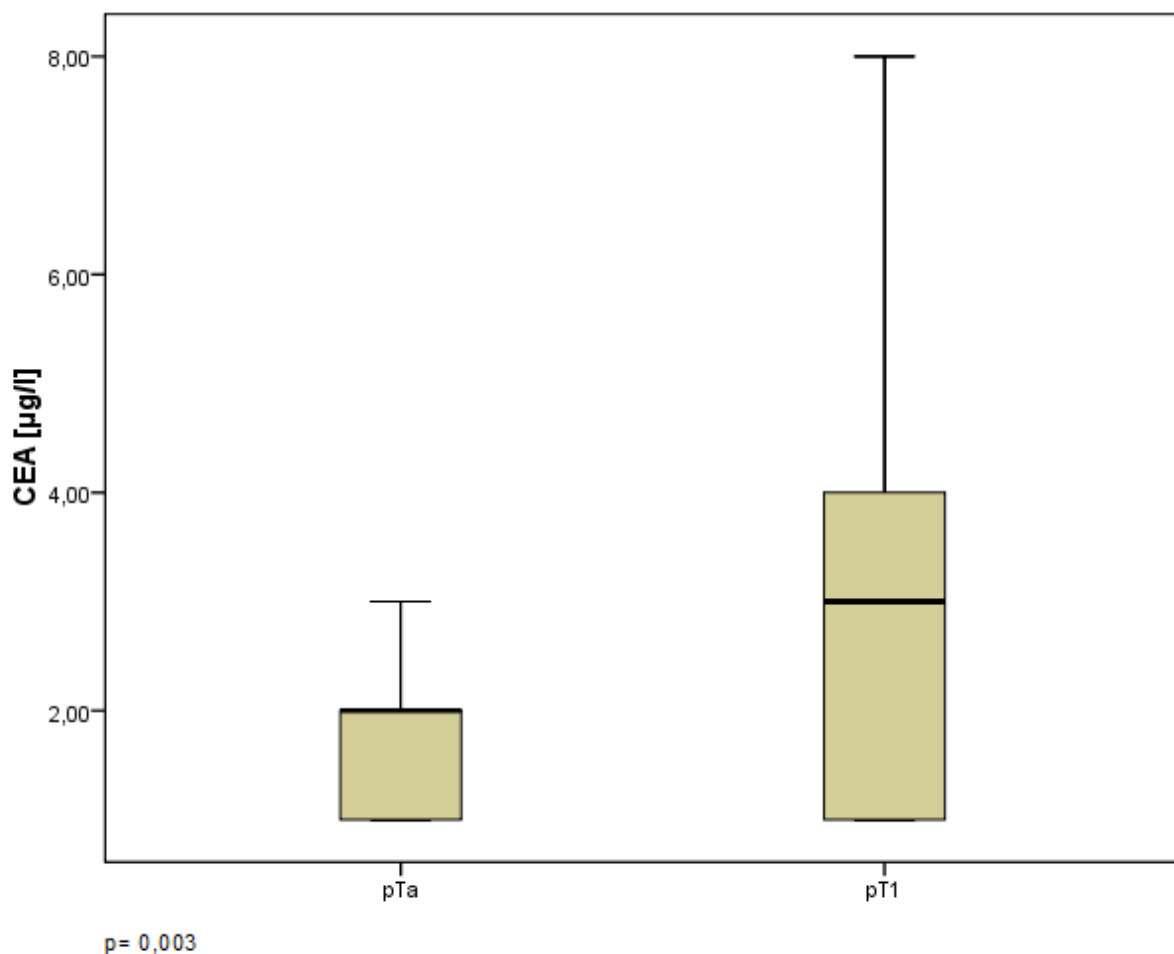
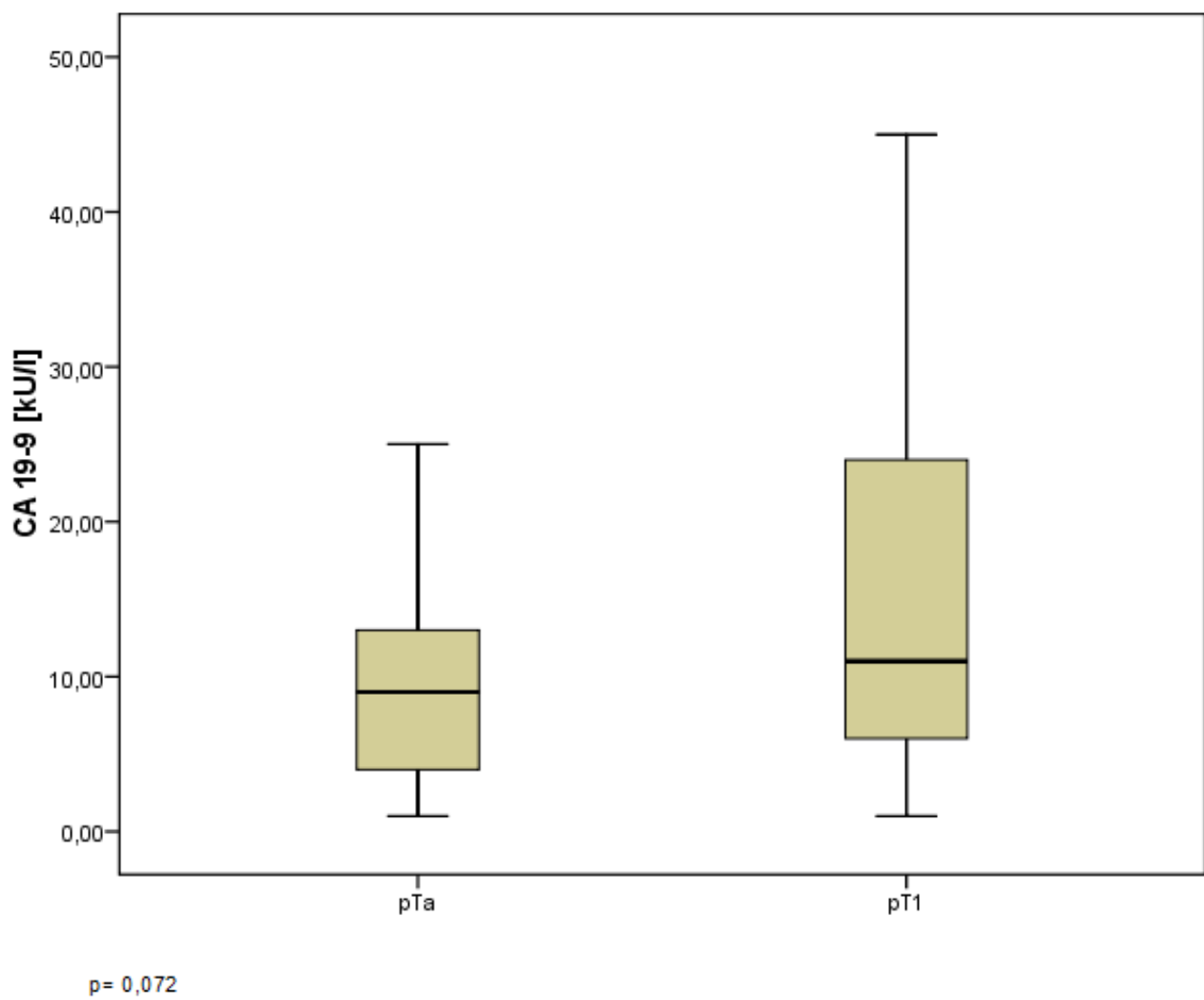


Abbildung 3-8- Im pT1 Stadium sind im Vergleich zum pTa Stadium die CEA Serumspiegel signifikant erhöht



**Abbildung 3-9 - Im pT1 Stadium sind im Vergleich zum pTa Stadium
die CA 19-9 Serumspeigel nicht signifikant erhöht**

Zusätzlich haben wir die muskelinvasiv wachsenden Tumore pT2 und >pT2, also lokal begrenzte und lokal fortgeschrittene bzw. Lymphogen bereits metastasierte Tumoren untereinander verglichen. Dabei ergab sich eine Signifikanz für CA 19-9 ($p=0,04$), jedoch nicht für CEA ($p=0,701$).

Der Median der Werte für CEA lag hier bei 2,5 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 1,9$) für pT2 Tumore und für Tumore >pT2 bei 2 $\mu\text{g/L}$ ($\pm 1,9$). Siehe hierzu Abbildung 3-10.

Der Median der Serumwerte für CA 19-9 lag bei 14 kU/L ($\pm 16,0$) für pT2 Tumore und für Tumore >pT2 bei 46 kU/L ($\pm 103,0$). Vergleiche hierzu auch Abbildung 3-11.

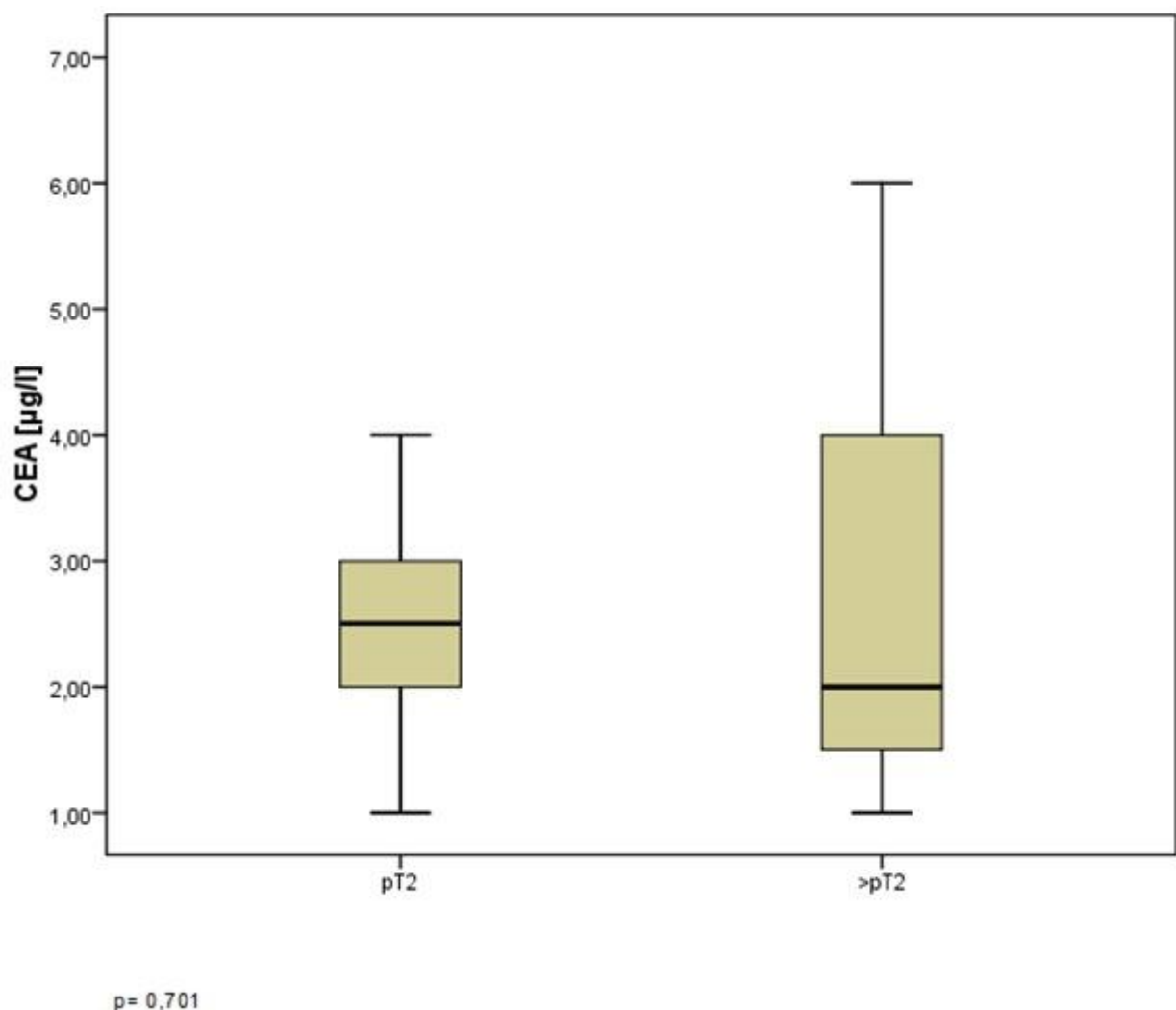


Abbildung 3-10 - Vergleich zwischen pT2 und pT3/pT4/N+ für CEA Serumspiegel

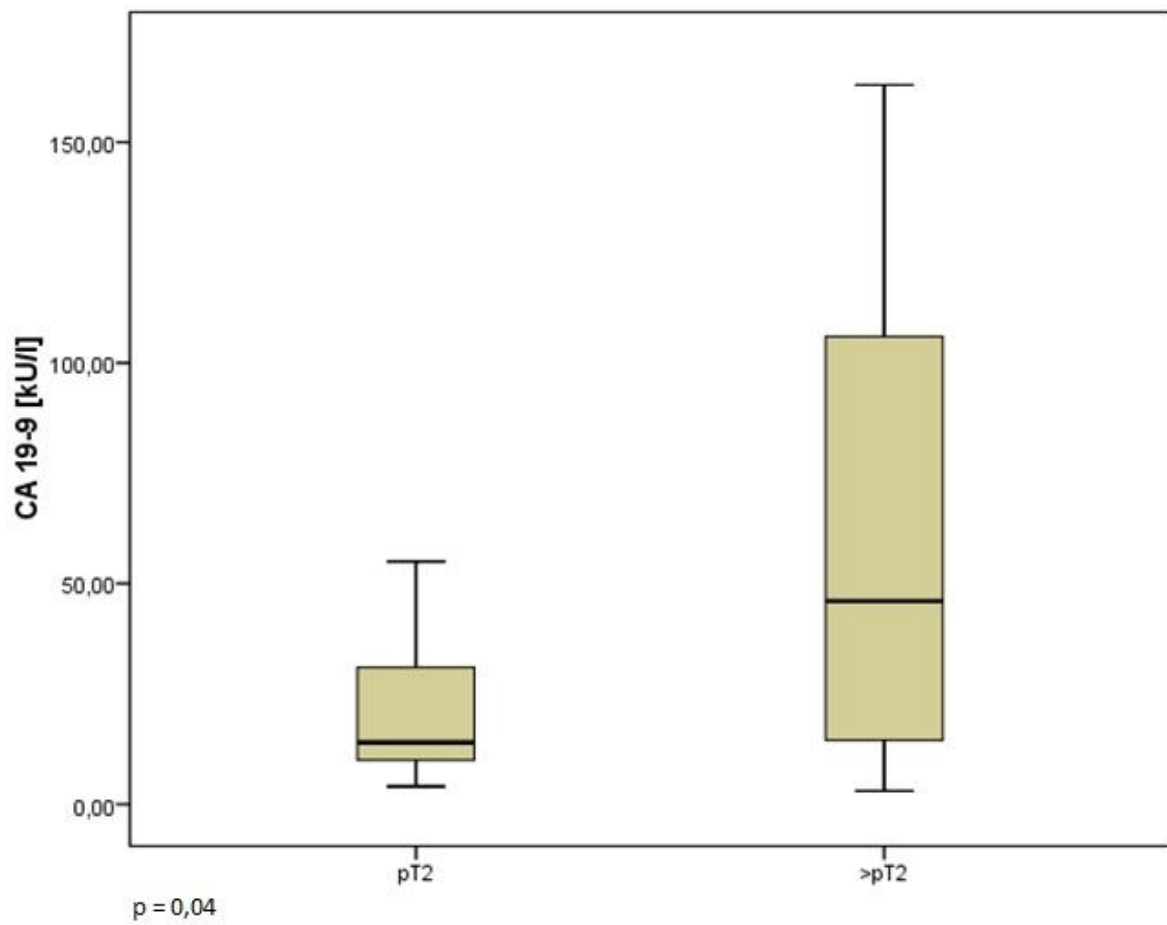


Abbildung 3-11 - Vergleich zwischen pT2 und pT3/pT4/N+ für CA 19-9 Serumspiegel

3.3.2 Serumwerte und Grading

Bezüglich der Tumordifferenzierung (G1 – G3) zeigte sich, dass die CEA und die CA 19-9 Serumspiegel signifikant steigen, je schlechter die Differenzierung des Tumors ist (siehe Tabelle 3-1 und Abbildung 3-12).

| | G1 (n= 41) | G2 (n= 68) | G3 (n= 37) |
|-------------------|------------|-------------|---------------|
| CEA (in µg/L) | 2 (± 1) | 2 (± 1,2) | 3 (± 2,3) |
| CA 19-9 (in kU/L) | 7 (± 10) | 12 (± 13,3) | 21,5 (± 85,3) |

Tabelle 3-1 - Grading und CEA bzw. CA 19-9 Serumwerte, Median (±SD)

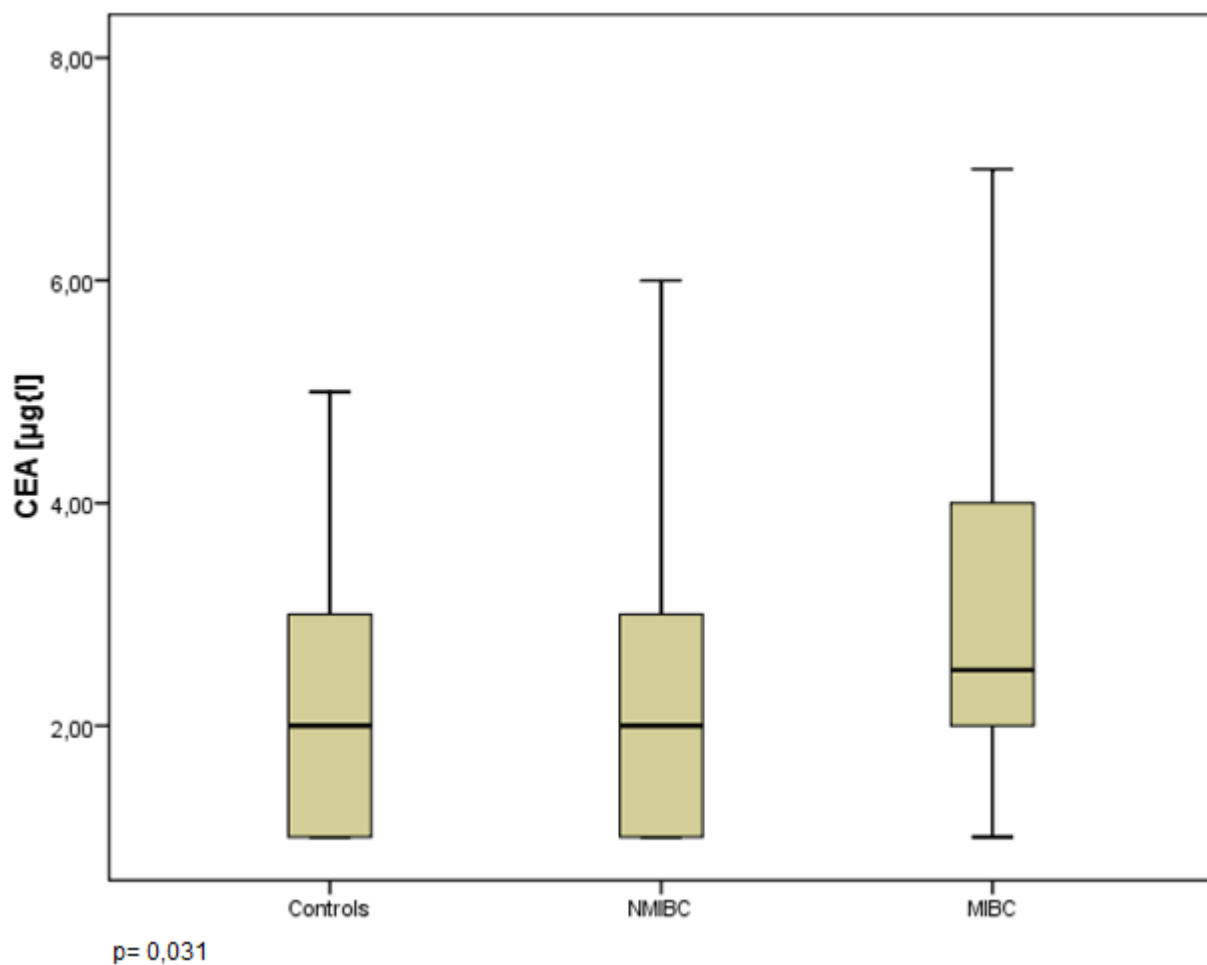


Abbildung 3-12 - CEA Serumwerte und Grading

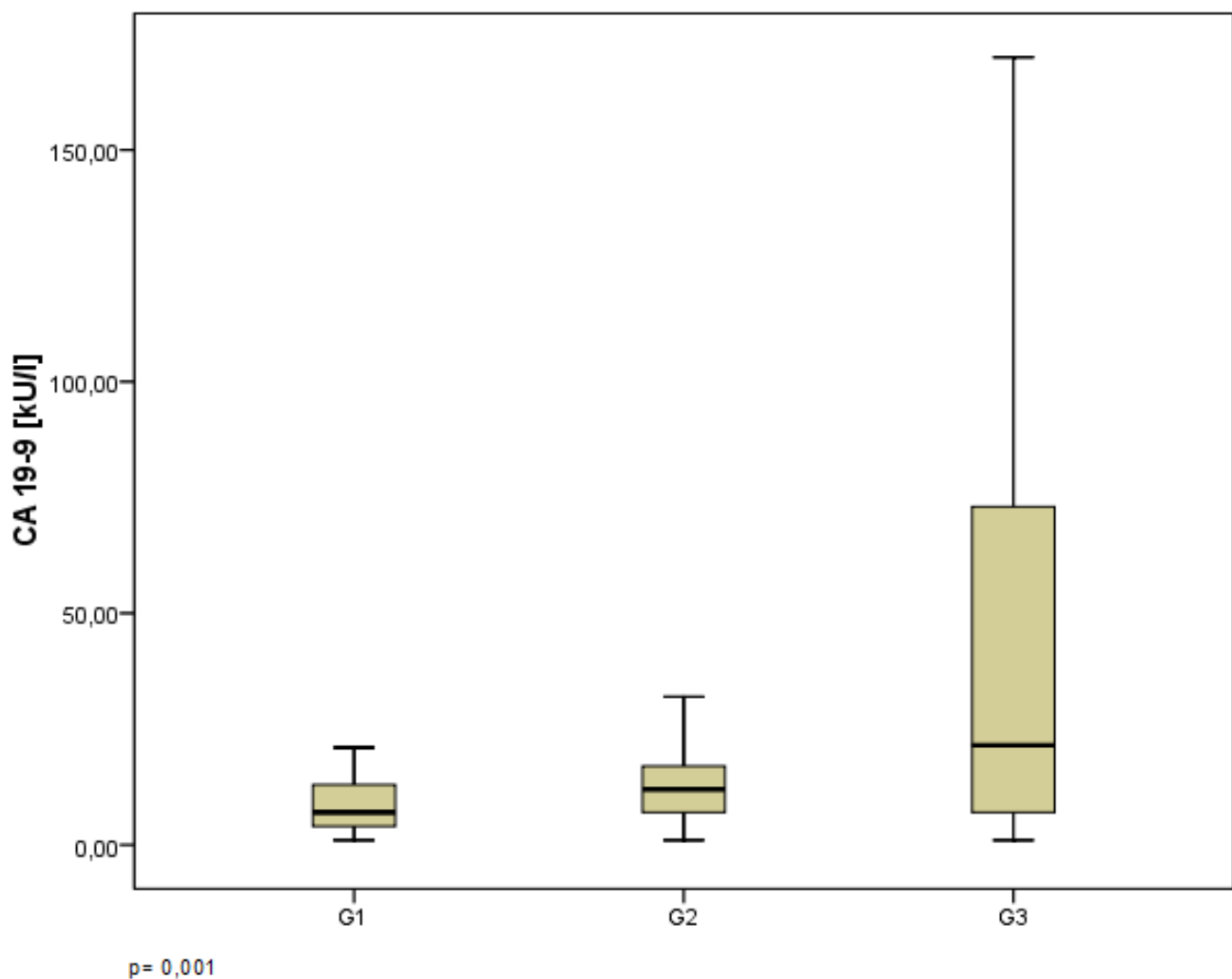


Abbildung 3-13 - CA 19-9 Serumwerte und Grading

3.3.3 Serumwerte und Metastasierung

Weiterhin untersuchten wir die Patienten, die bei Diagnosestellung bereits ein metastasiertes TCC aufwiesen. Insgesamt musste diese Diagnose bei neun Patienten gestellt werden. Im Vergleich zu den 146 Patienten ohne Metastasen zeigten sich für CEA keine signifikant erhöhten Serumwerte ($p=0,201$), jedoch zeigten sich für CA 19-9 signifikant erhöhte Werte ($p=0,014$).

Alle hier genannten Daten und Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 3-2 zusammengefasst :

| Klinisch-pathologische Parameter | Anzahl der Patienten | Prozent (%) | CA19-9 [kU/L] (mean \pm SD) | CEA [μ g/L] (mean \pm SD) |
|----------------------------------|----------------------|--------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Kontrolle | 71 | 100 % | 10,5 (\pm 12,6) | 2 (\pm 1,2) |
| Alter (mean \pm SD) | 67,2 (\pm 12,4) | | | |
| männlich | 51 | 71,8 % | | |
| weiblich | 20 | 28,2 % | | |
| TCC | 146 | 100 % | 12 (\pm 49,2) | 2 (\pm 1,6) |
| Age (mean \pm SD) | 70,3 (\pm 10,8) | | | |
| männlich | 115 | 78,7 % | | |
| weiblich | 31 | 21,3 % | | |
| NMIBC | 108 | 74 % | 10 (\pm 19,6) | 2 (\pm 1,3) |
| pTa | 68 | 46,6 % | 9 (\pm 11,7) | 2 (\pm 1,1) |
| pT1 | 40 | 27,4% | 11 (\pm 29,2) | 3 (\pm 1,5) |
| MIBC | 38 | 26 % | 24,5 (\pm 82,9) | 2 (\pm 2,1) |
| pT2 | 19 | 13 % | 14 (\pm 16) | 2,5 (\pm 1,9) |
| pT3/pT4/N+ | 19 | 13 % | 46 (\pm 103) | 2 (\pm 1,9) |
| Grading | | | | |
| G1 | 41 | 28,1 % | 7 (\pm 10) | 2 (\pm 1) |
| G2 | 68 | 46,6 % | 12 (\pm 13,3) | 2 (\pm 1,2) |
| G3 | 37 | 25,3 % | 21,5 (\pm 85,3) | 3 (\pm 2,3) |
| Met. TCC (M+) | 9 | 100 % | 63 (\pm 586) | 2 (\pm 70,5) |
| Alter (mean \pm SD) | 66 (\pm 10,7) | | | |
| männlich | 8 | 89 % | | |
| weiblich | 1 | 11 % | | |

Tabelle 3-2- Tabellarische Zusammenfassung der klinisch- pathologischen Parameter, Anzahl der Patienten und Serumwerte von CEA und CA 19-9

3.4 Sensitivität und Spezifität von CEA und CA 19-9

Die Sensitivität beschreibt die Empfindlichkeit eines statistischen Tests, d.h. die richtig- positiv Rate. Sie errechnet sich aus der Anzahl der richtig- positiv getesteten Werte geteilt durch die Summe der richtig- positiven und der falsch- negativen Werte. Bei unserer Untersuchung liegt die Sensitivität für CEA bei 5,5%, für CA 19-9 bei 15,75%.

Die Spezifität eines statistischen Tests wird auch als richtig- negativ Rate bezeichnet. Sie errechnet sich aus der Anzahl der richtig- negativen Ergebnisse geteilt durch die Summe der richtig- negativen und der falsch- positiven Werte. Für CEA liegt sie bei 98,6% und für CA 19-9 bei 94,4% (siehe Tabelle 3-3).

| | CEA | CA 19-9 |
|--------------|--------|---------|
| Sensitivität | 5,5 % | 15,75 % |
| Spezifität | 98,6 % | 94,4 % |

Tabelle 3-3 - Sensitivität und Spezifität von CEA und CA 19-9

3.5 Immunhistochemischer Nachweis von CEA und CA 19-9

Die spezifische histologische Verteilungen der Tumormarker CEA und CA 19-9 wurden mit immunhistochemischen Methoden analysiert und ausgewertet.

Bei Anwendung der monoklonalen Anti-CEA und Anti-CA 19-9 Antiseren in der Immunhistochemie zeigten sich verschieden starke Ausprägungen auf den Gewebeflächen. Eine Bindung des Antikörpers an andere Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden.

3.5.1 Immunhistochemischer Bildnachweis für CEA und CA 19-9 in der Harnblase

3.5.1.1 Gesundes Harnblasenepithel

Harnblasenepithel, welches kein tumoröses Geschehen aufweist, ist in Bild A und B dargestellt. Man erkennt das für die Harnblase typische mehrschichtige Transitionalzellepithel, auch Urothel genannt. Die verdichtete Zellschicht an der Oberfläche wird Crusta genannt. Sie enthält die typischen Membranproteine.

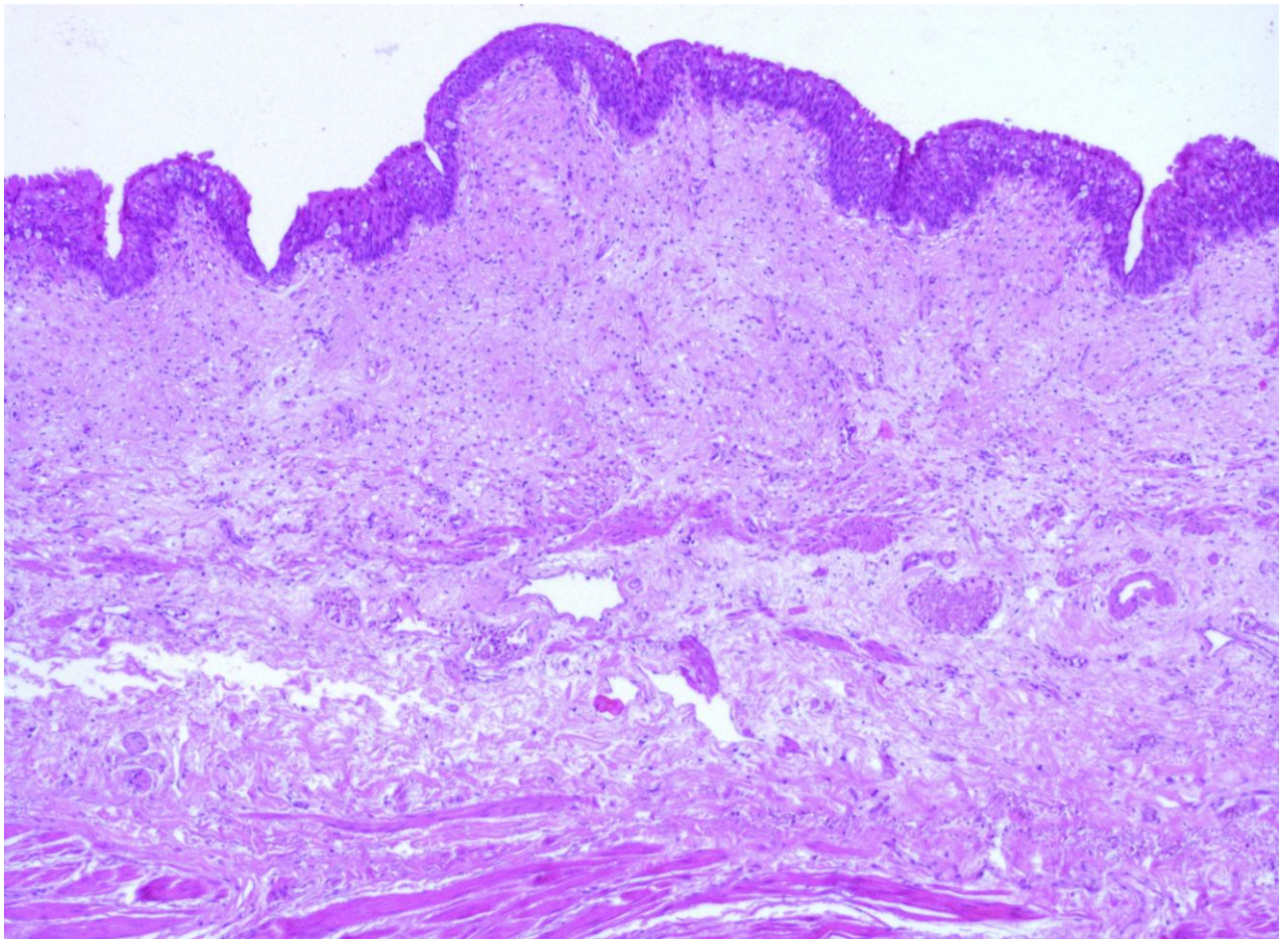


Bild A

Gesundes Harnblasenepithel, HE Schnitt, Übersicht

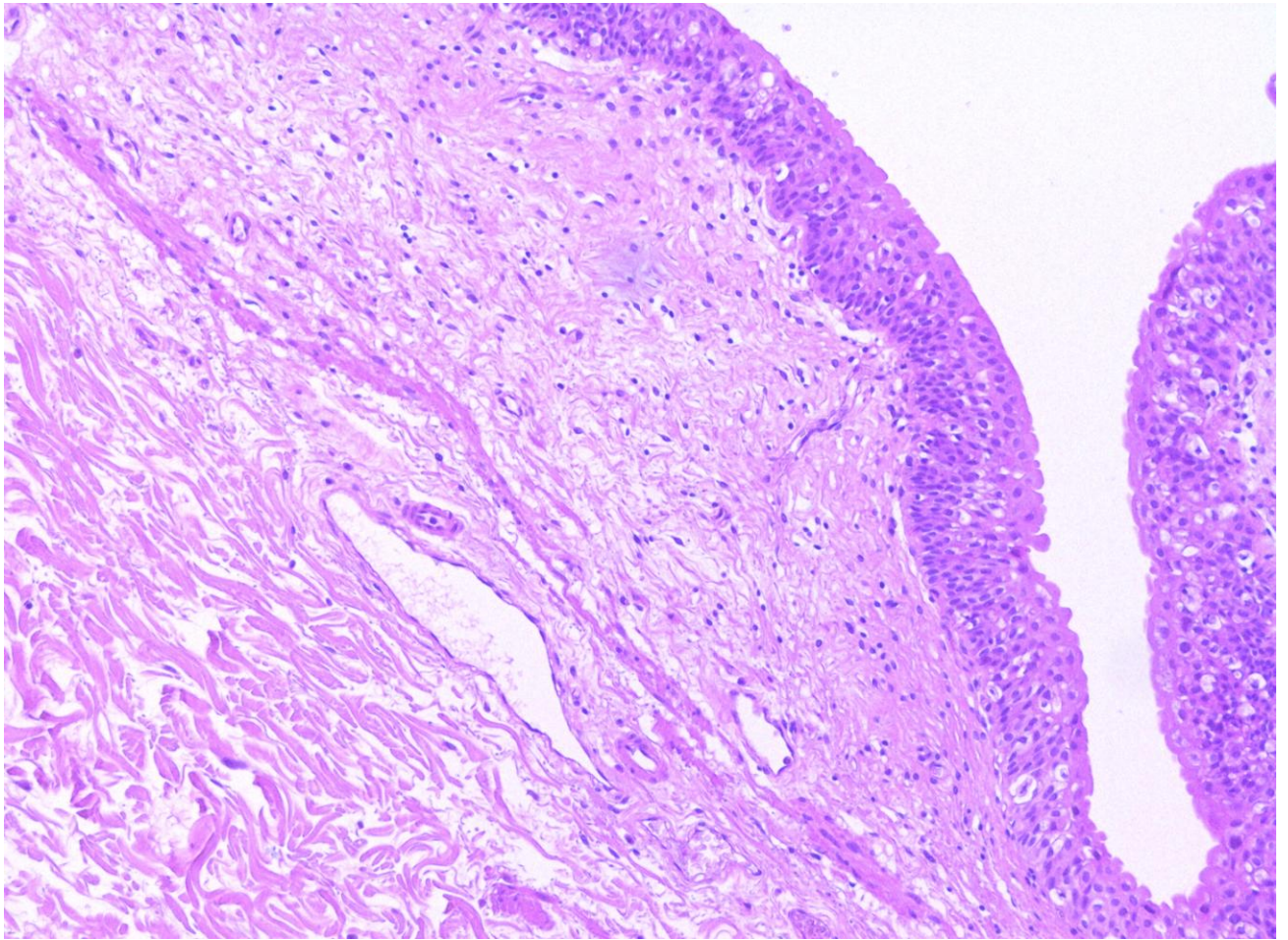


Bild B

Wenig CA 19-9 Expression bei histologisch benignem Befund

3.5.1.2 Wenig Expression

Wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben, wurden alle Patienten in drei unterschiedlichen Gruppen geordnet. Die erste Gruppe wies keine Serumerhöhung auf und sollte somit auch nur eine bis maximal ein Viertel der Probe an immunhistochemischer Expression aufweisen. Der Patient zu Bild C zeigt wenig Expression von CA 19-9 im Blasenresektat. Dies ist vereinbar mit der serologischen Untersuchung. Histologisch wurde ein benignes Geschehen diagnostiziert, der Serumwert für CA 19-9 lag bei 15 kU/L. Hingegen zeigt der Patient zu Bild D nur geringe CEA Expressionen. Der Serumwert für CEA lag bei 2 µg/L, was sich mit der immunhistochemischen CEA Expression deckt, allerdings wies dieser Patient einen pTa/ G1 Tumor auf (siehe Bilder C und D).

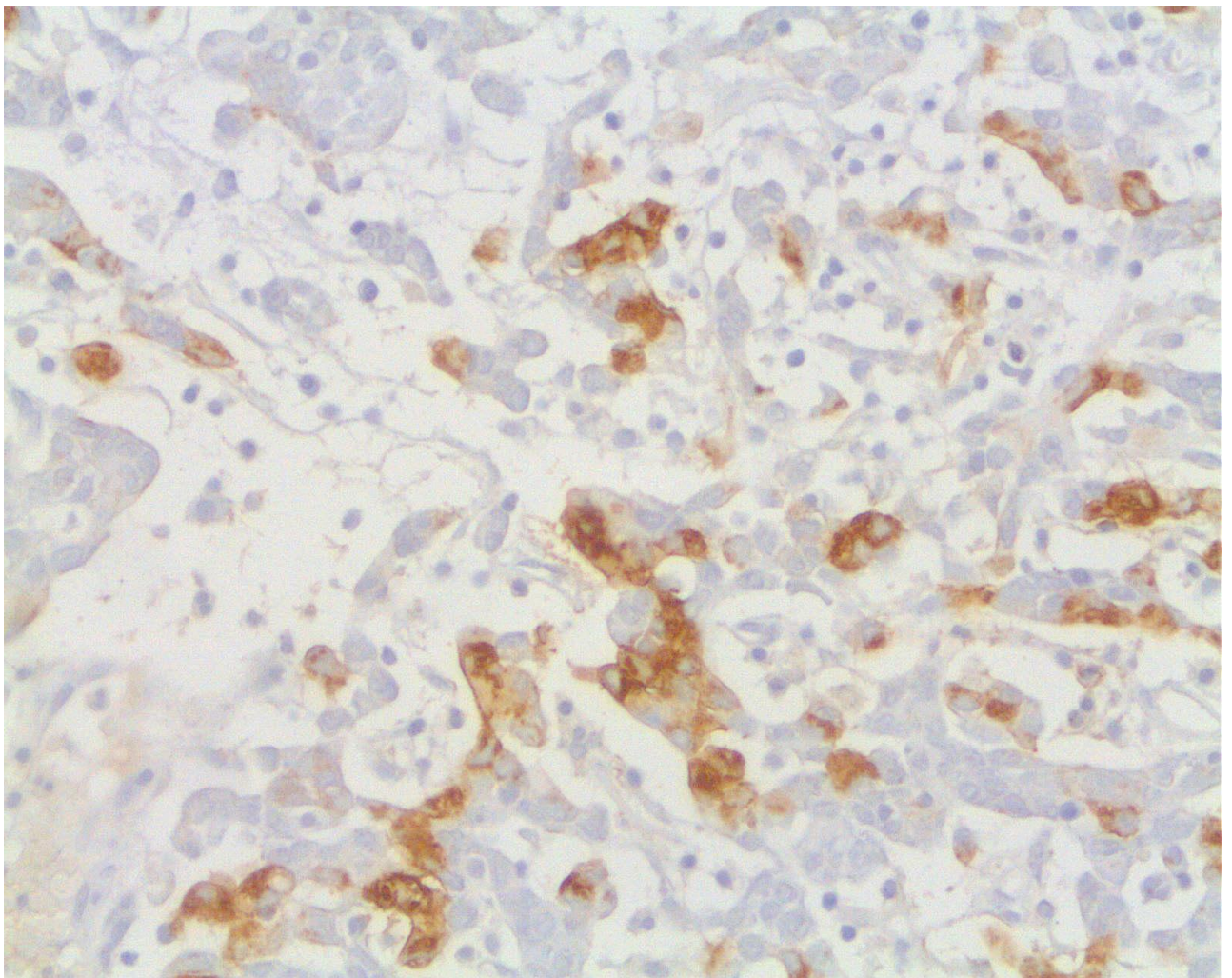
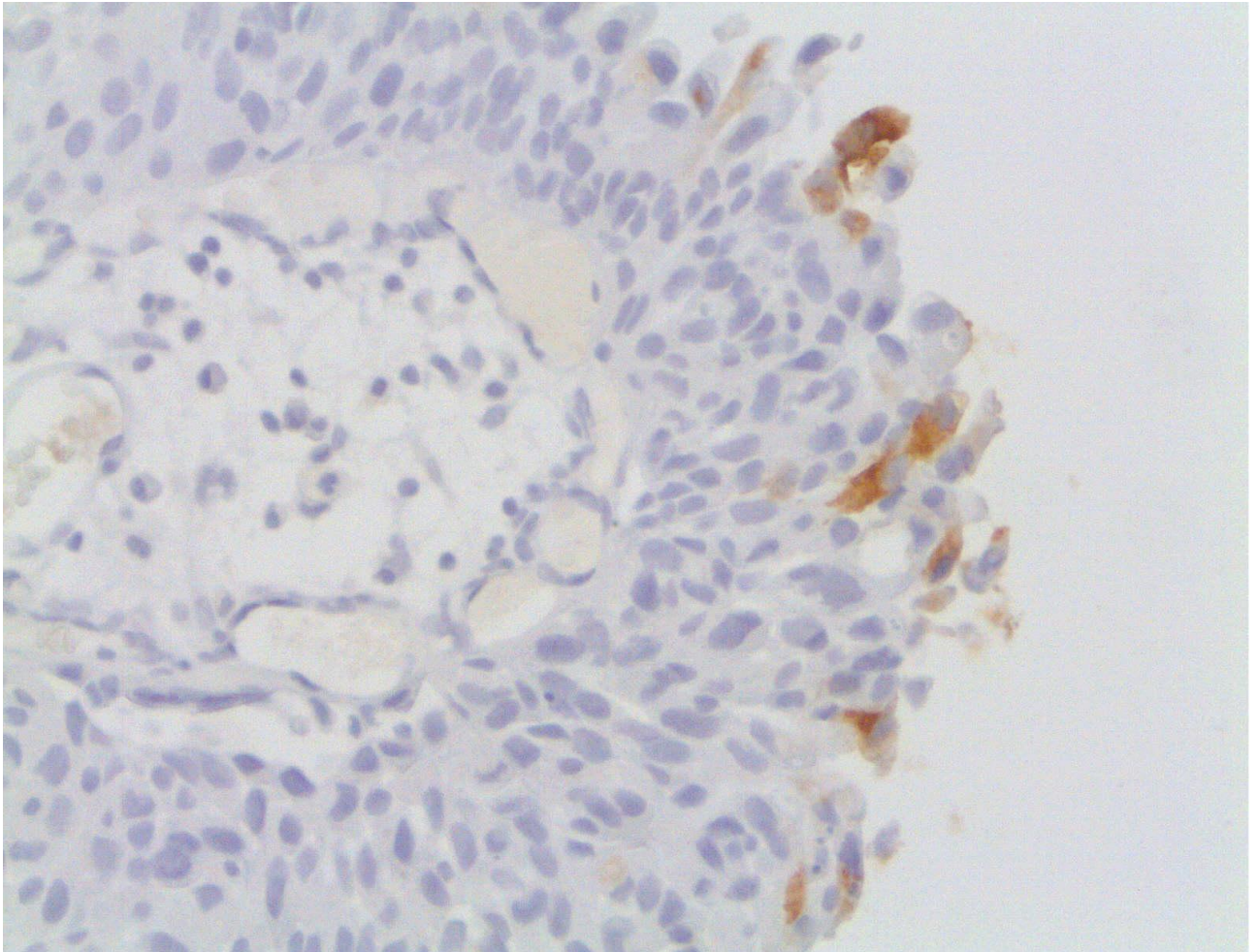


Bild C

Wenig CA 19-9 Expression bei histologisch benignem Befund

**Bild D**

Wenig CEA Expression bei Ta – G1 Tumor

Somit ist festzustellen, dass wenn sich wenig Expression in der Immunhistochemie zeigt, die Patienten auch nur geringe bis keine erhöhten Serumwerte der beiden untersuchten Tumormarker aufweisen. Diese Tatsache lässt jedoch nicht sicher feststellen, ob zudem ein tumoröses Geschehen vorliegt.

3.5.1.3 Mittelgradige Expression

Eine mittelgradig vorhandene Gewebeexpression zeigen die Bilder E, F und G. Die Bilder E und F gehören zum gleichen Patienten. Dieser wies einen CEA-Serumspiegel von 5 µg/L auf. Dies entspricht der Grenze des Referenzwertes. In Bild F ist die zugehörige CA 19-9 Expression dargestellt. Der Serumwert lag bei 16 kU/L, was keiner Erhöhung entspricht. Histologisch wies dieser Patient allerdings einen pTa/ G2 Tumor auf.

Patient G zeigte histologisch ebenfalls ein tumoröses Geschehen. Das Staging lieferte ein pT2a/ G3 Ergebnis. Der CA 19-9 Wert war mit 14 kU/L nicht erhöht (siehe Bilder E, F und G).

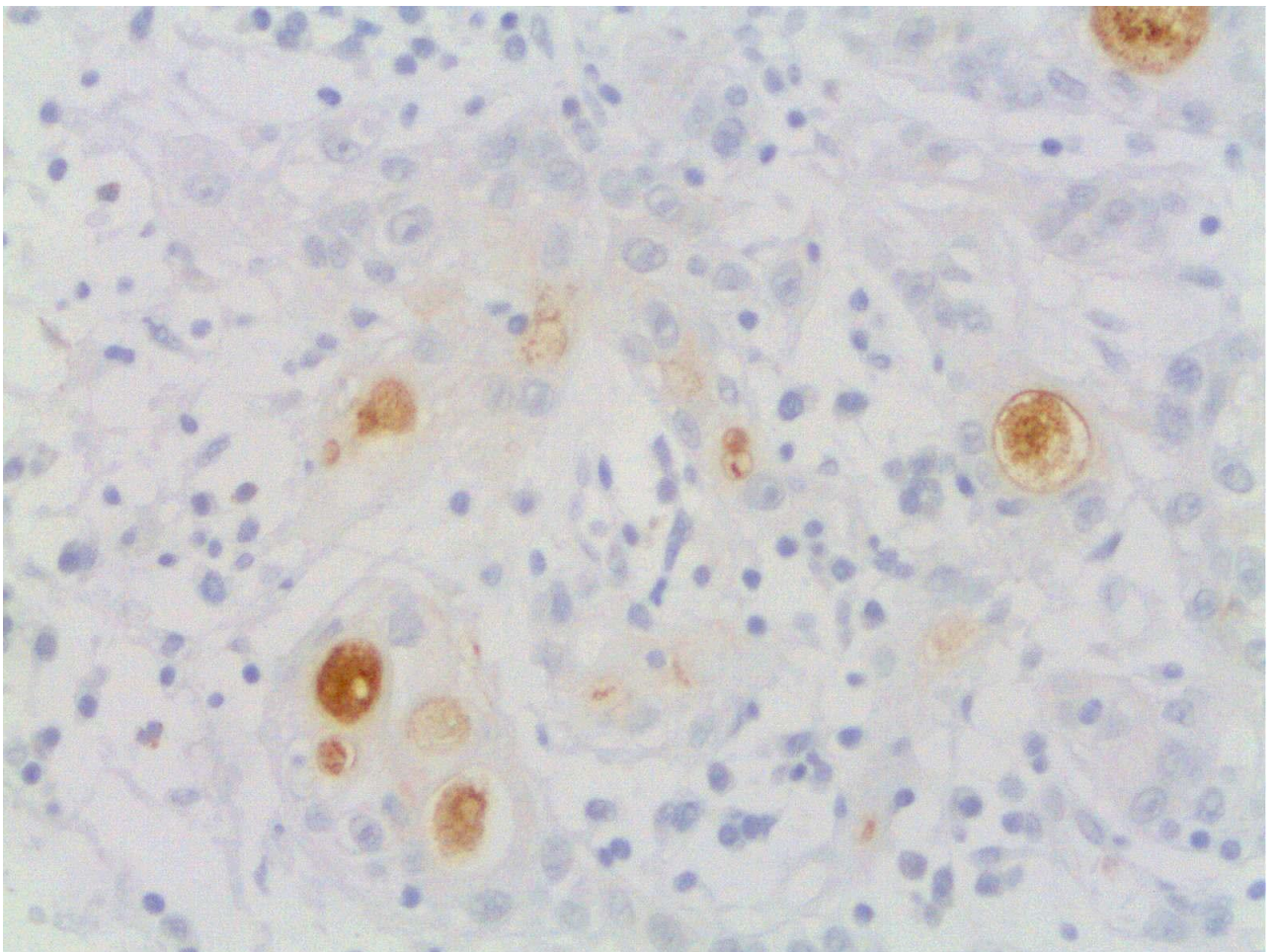


Bild E

Mittelgradige CEA Expression

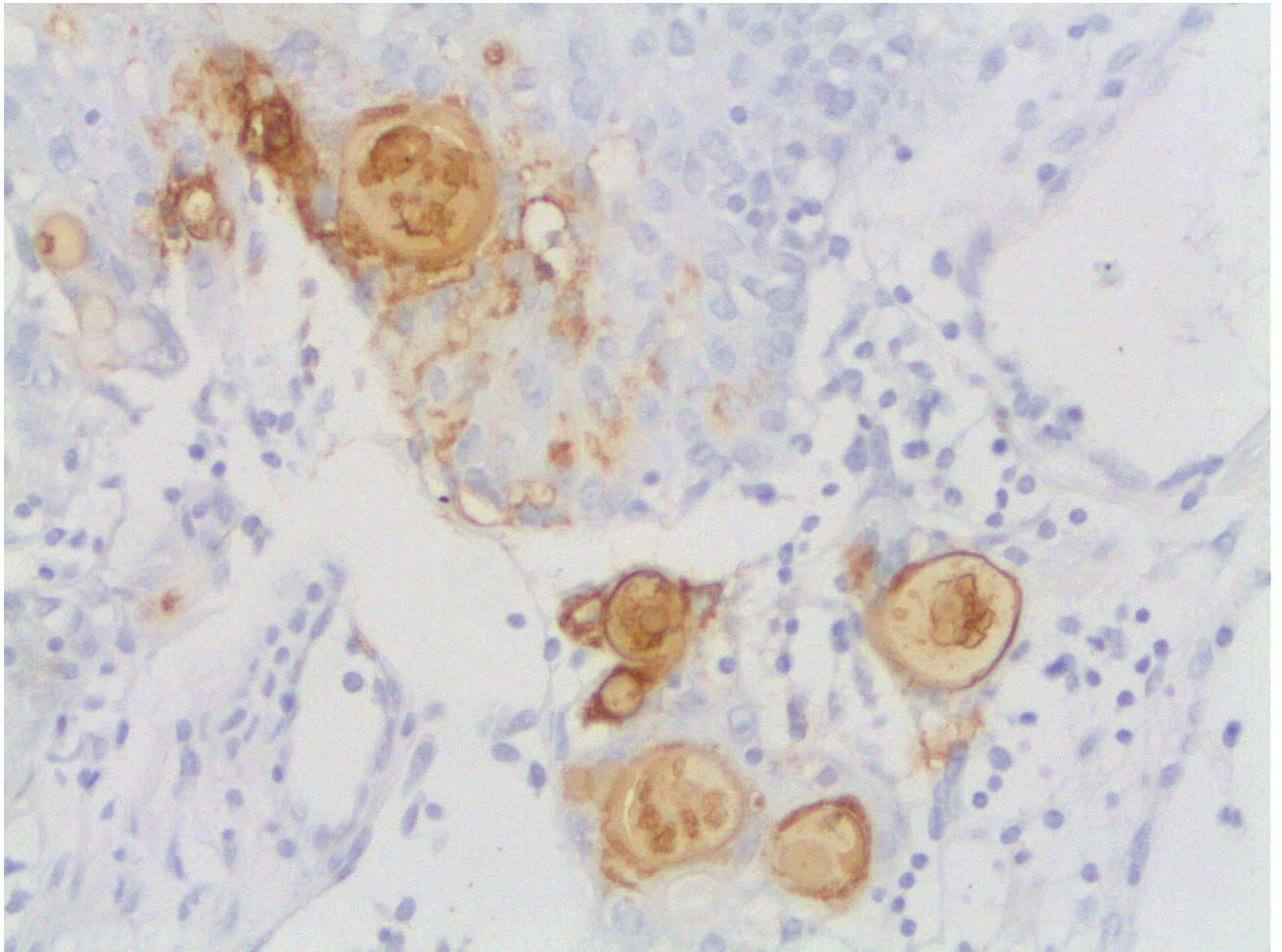
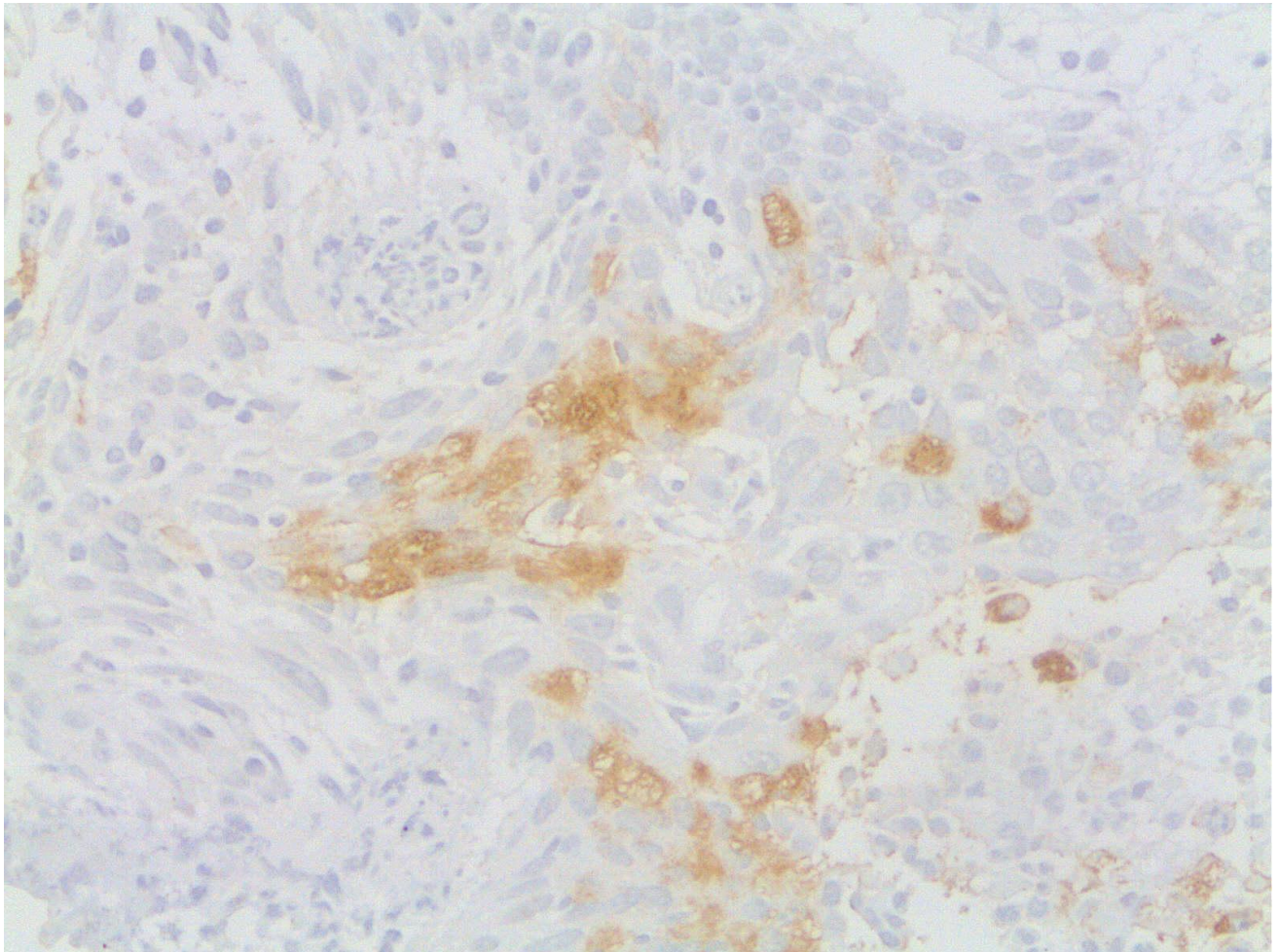


Bild F
(gleicher Patient wie zu Bild E)
Mittelgradige CA 19-9 Expression

**Bild G****Mittelgradige CA 19-9 Expression**

Diese Ergebnisse decken sich insoweit mit der serologischen Auswertung, dass wir feststellten, dass für CA 19-9 die Serumwerte signifikant erhöht sind ab einem Tumorstadium größer als pT2. Für die nicht muskelinvasiven Tumorstadien ist das Ergebnis nicht signifikant.

3.5.1.4 Hohe Expression

Ein stetiges Muster zeigte sich bei Patienten, die hohe Serumkonzentrationen der beiden Tumormarker aufwiesen. Hier fand man mit nur einzelnen Ausnahmen auch eine erhöhte Expression der Marker in der Immunhistochemie.

Die Bilder H und J zeigen die Immunhistochemie des gleichen Patienten. Sie präsentieren eine starke Gewebefärbung, was darauf hindeutet, dass viel CEA und CA 19-9 durch die Antikörper gefärbt worden sind. Die Serumkonzentration der Marker lag bei diesem Patienten bei 22 µg/L für CEA und 163 kU/L für CA 19-9. Beide Marker sind also stark erhöht. Der Patient wies ein Tumorstadium pT3-G3 auf.

Patient K zeigt ebenfalls eine starke CA 19-9 Expression im Gewebe. Hier lag die Serumkonzentration von CA 19-9 bei 146 kU/L. Der Patient wies ebenfalls einen pT3-G3 Tumor auf.

Patient L wies histologisch einen T3b-G2 Tumor auf, die CEA Expression in der Immunhistochemie war stark erhöht. Allerdings lag der serologische Wert bei nur 4 µg/L, was keiner Erhöhung entspricht.

Dies verdeutlicht erneut, dass bei erhöhten CA 19-9 Serumwerten oftmals ein erhöhtes Tumorstadium vorliegt. Für CEA kann man allerdings keine konkrete Aussage treffen. Immunhistochemisch kann sich ein ganz anderes Bild darstellen. Allerdings kann zudem festgehalten werden, dass sich das immunhistochemische Ergebnis mit der Aussage deckt, dass CA 19-9 ansteigt, je schlechter differenziert der Tumor ist. Die meisten Patienten mit G3-Differenzierung zeigten auch eine starke CA 19-9 Expression.

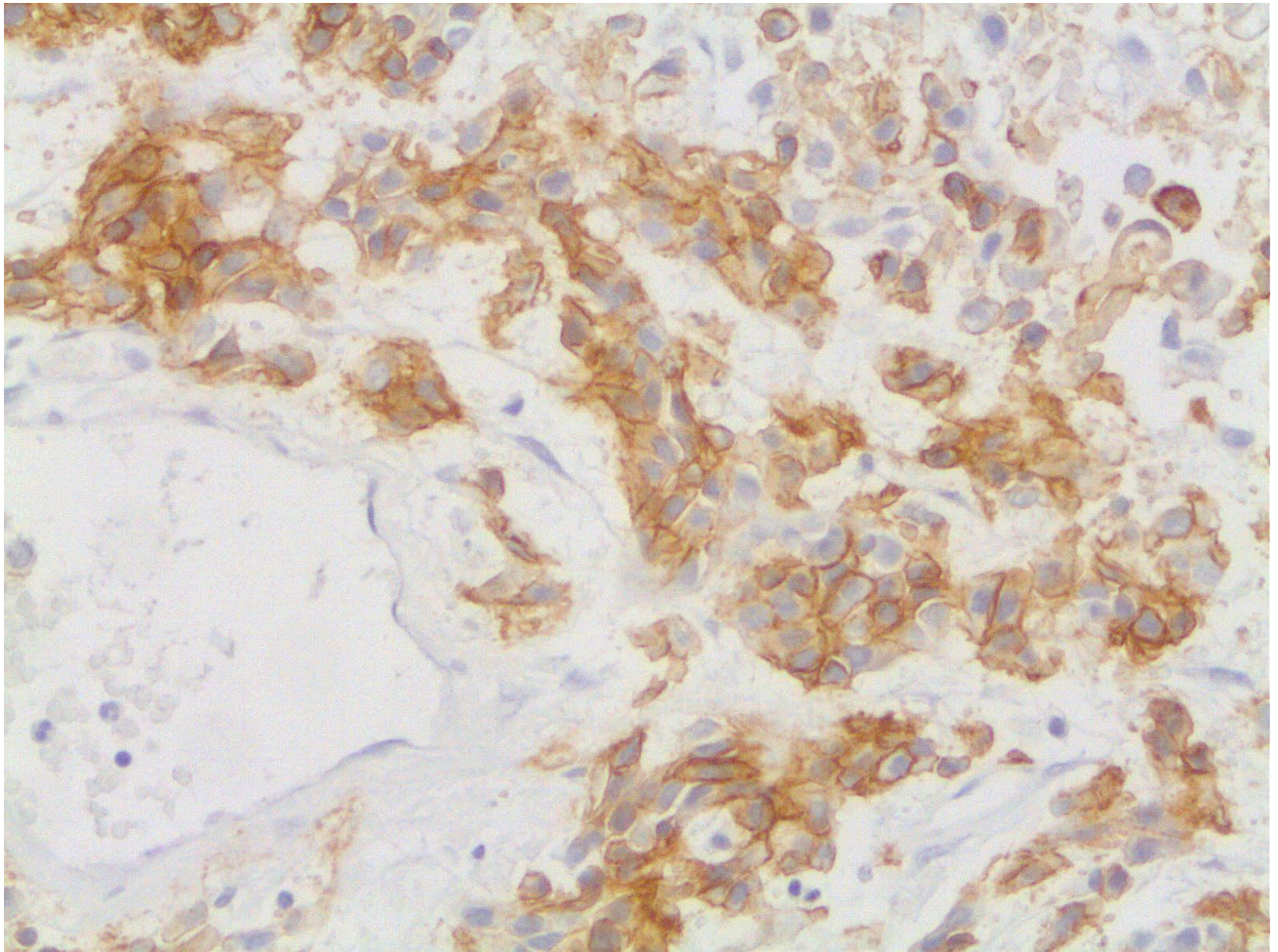


Bild H

**Viel CA 19-9 Expression,
invasives Geschehen um die Blasengefäße herum**

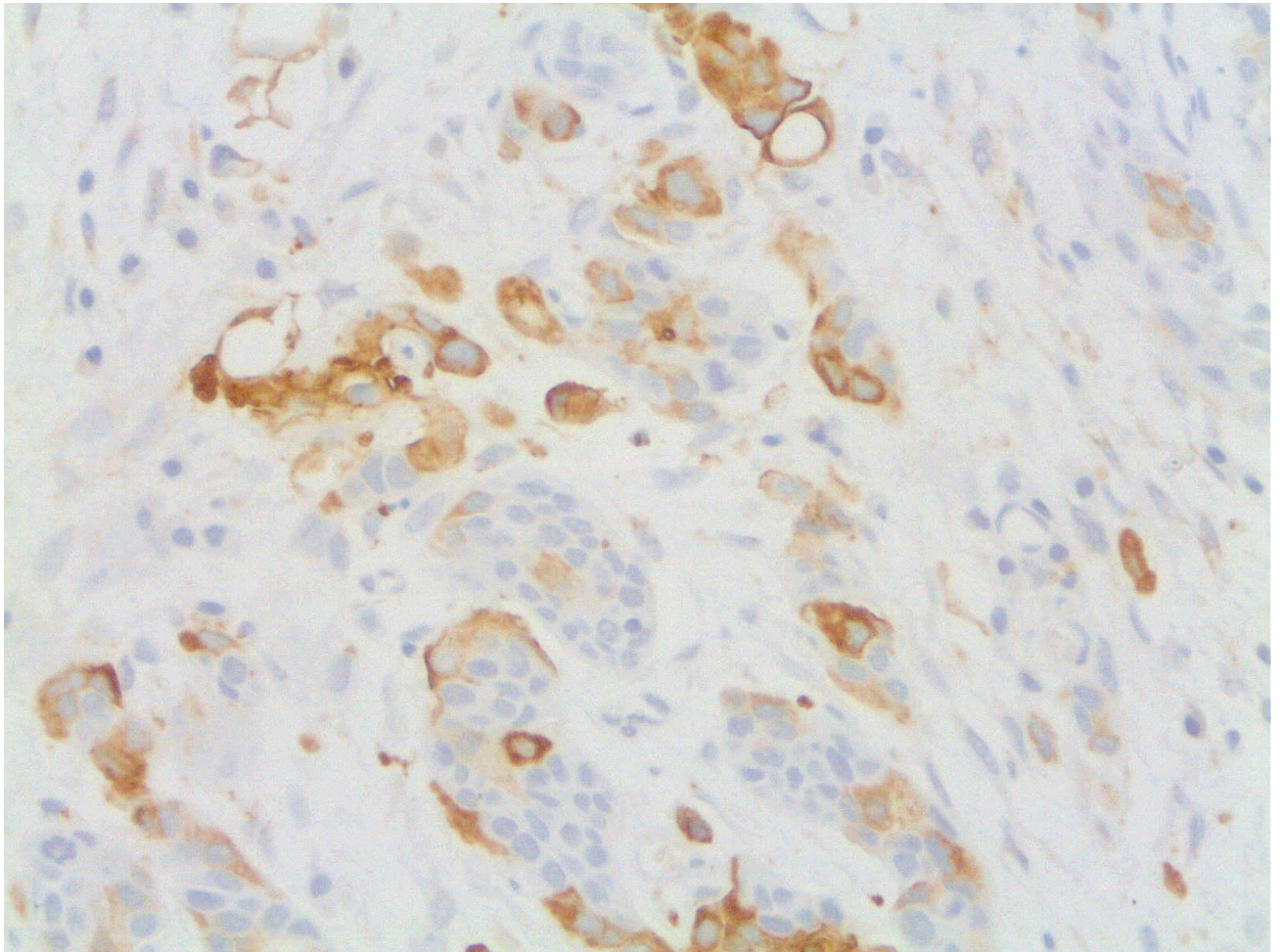


Bild J

(gleicher Patient wie zu Bild H)

Viel CEA Expression bei serologisch niedrigen Werten

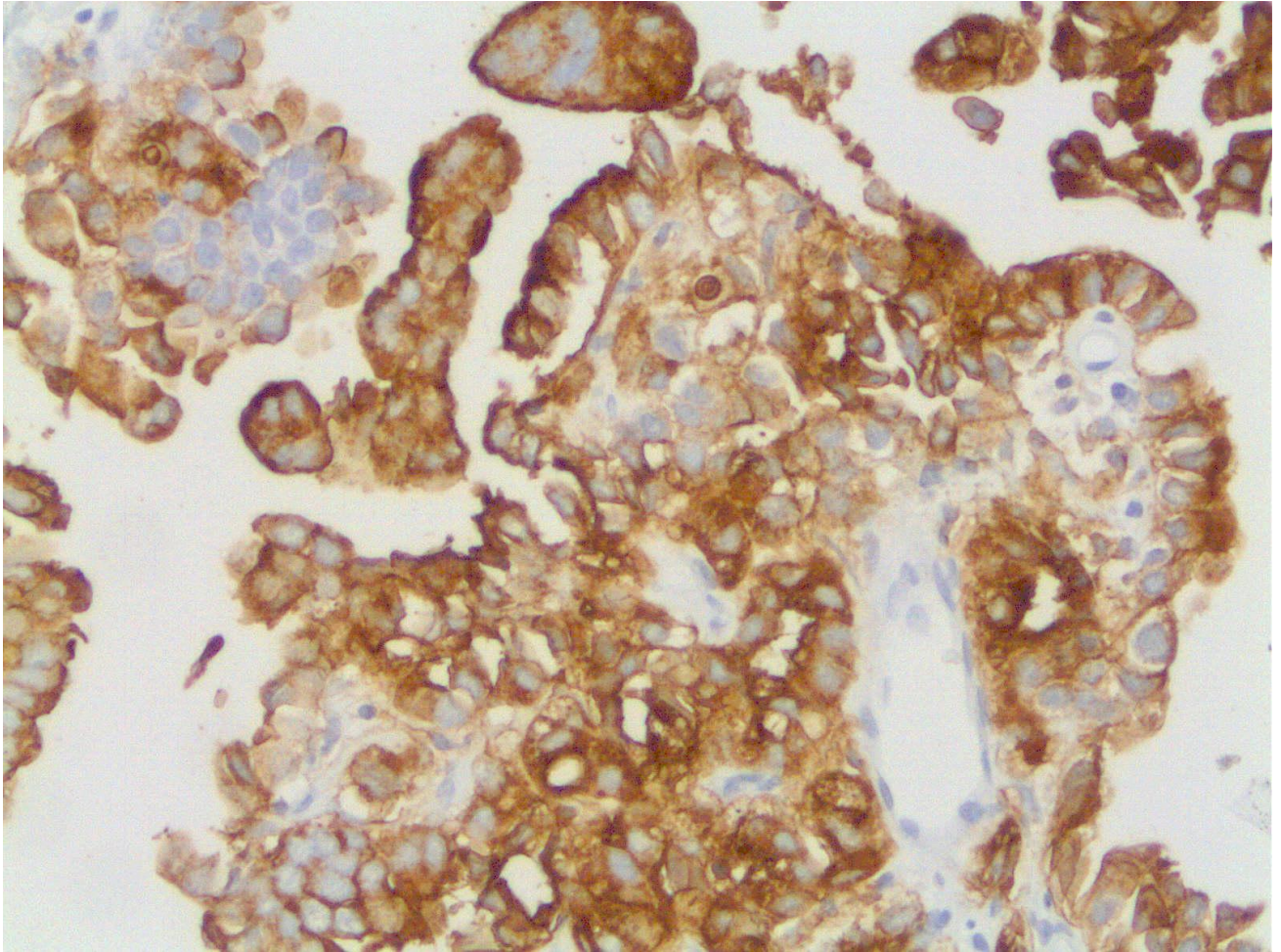


Bild K
Viel CA 19-9 Expression

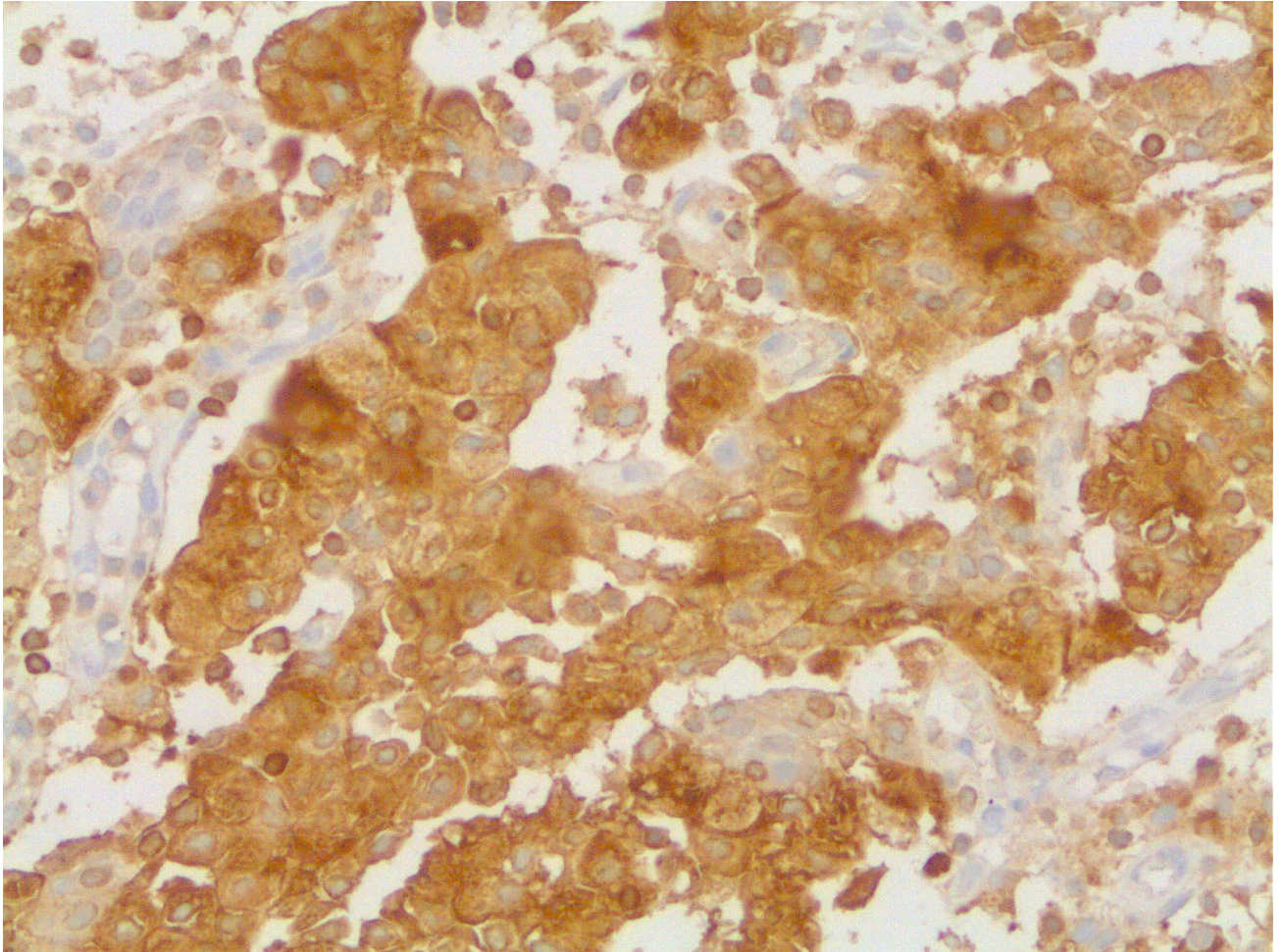


Bild L

Viel CEA Expression

3.5.2 Signifikanz der immunhistochemischen Ergebnisse

Insgesamt wurden 82 Harnblasenresektate immunhistochemisch untersucht. Dies waren im Einzelnen 64 Männer und 18 Frauen.

54 Patienten wiesen durch das Operationsergebnis einen Tumor auf. 28 Patienten zeigten einen benignen Befund.

Von den 54 tumorösen Proben zeigte sich in 68,5 % der Fälle (n= 37) auch ein positives Färbeergebnis. In 24 Proben wurde eine positive CA 19-9 Färbung beobachtet, bei 13 Resektaten konnte man eine CEA Färbung feststellen.

Von den 28 Kontrollproben mit klinisch benignem Befund waren allerdings auch 28,6% Proben in der Farbreaktion positiv (n= 8), wovon zwei eine positive CA 19-9 und sechs eine positive CEA Färbung aufwiesen.

Unterteilt man alle 82 Proben noch einmal in drei verschiedenenhohe Färbegrade, so erkennt man, dass sich für CA 19-9 ein signifikantes Ergebnis in Gruppe 3 zeigt: hohe Serumwerte für CA 19-9 korrelieren mit einer stärkeren immunhistochemischen Anfärbung im Gewebe. Die Signifikanz ist mit einem p- Wert von 0,004 deutlich (Abbildung 3-14). Für CEA ist das Ergebnis nicht signifikant (p= 0,478). Siehe dazu auch Tabelle 3-4 sowie die Abbildungen 3-15.

| | Färbung 1 0 - > ¼ n= 45 | Färbung 2 > ¼ - < ½ n= 20 | Färbung 3 > ½ n= 17 |
|--|---|--|---|
| CA 19-9 Erhöhung im Serum (in kU/L) | 9 (±20,6) | 22 (±37,4) | 63 (±108,7) |
| CEA Erhöhung im Serum (in µg/L) | 3 (±2,5) | 2 (±1,7) | 3 (±14,9) |

Tabelle 3-4 - Vergleich CEA und CA 19-9 Werte und Färbung IHC

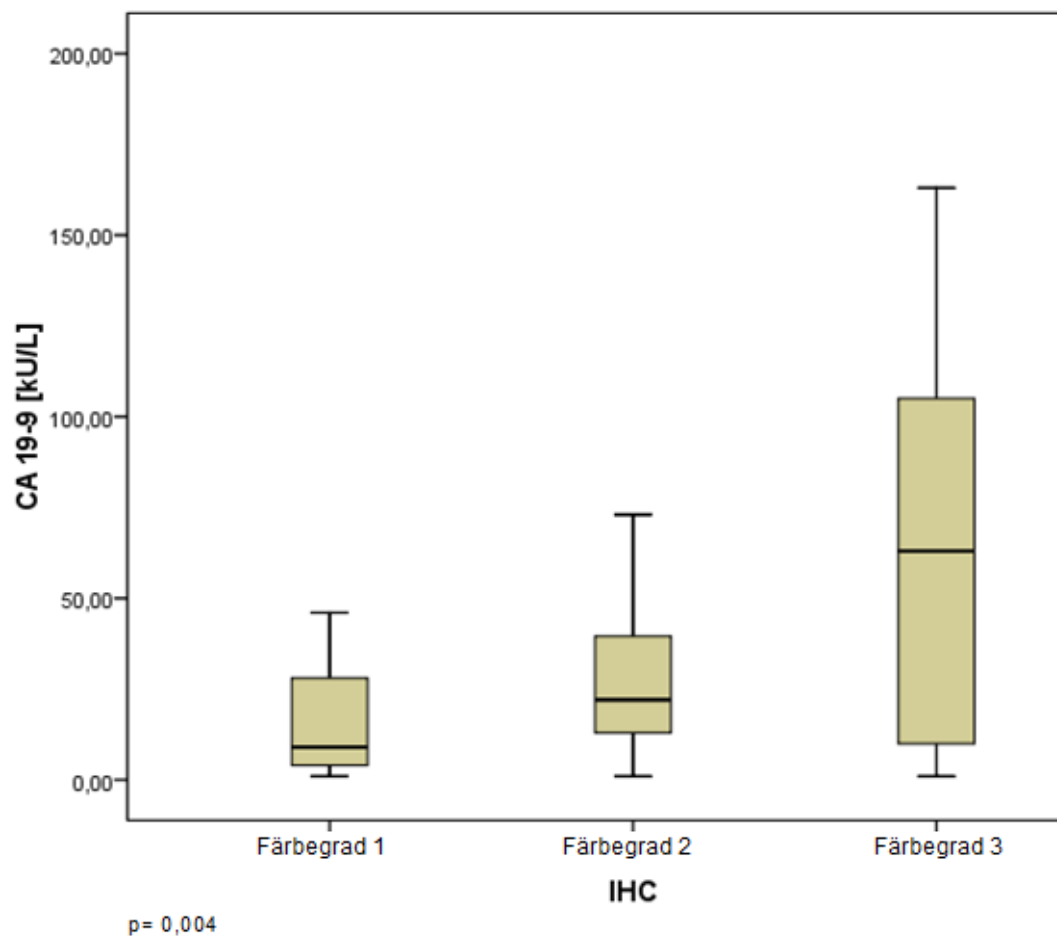


Abbildung 3-14 - CA 19-9 und IHC Ergebnis

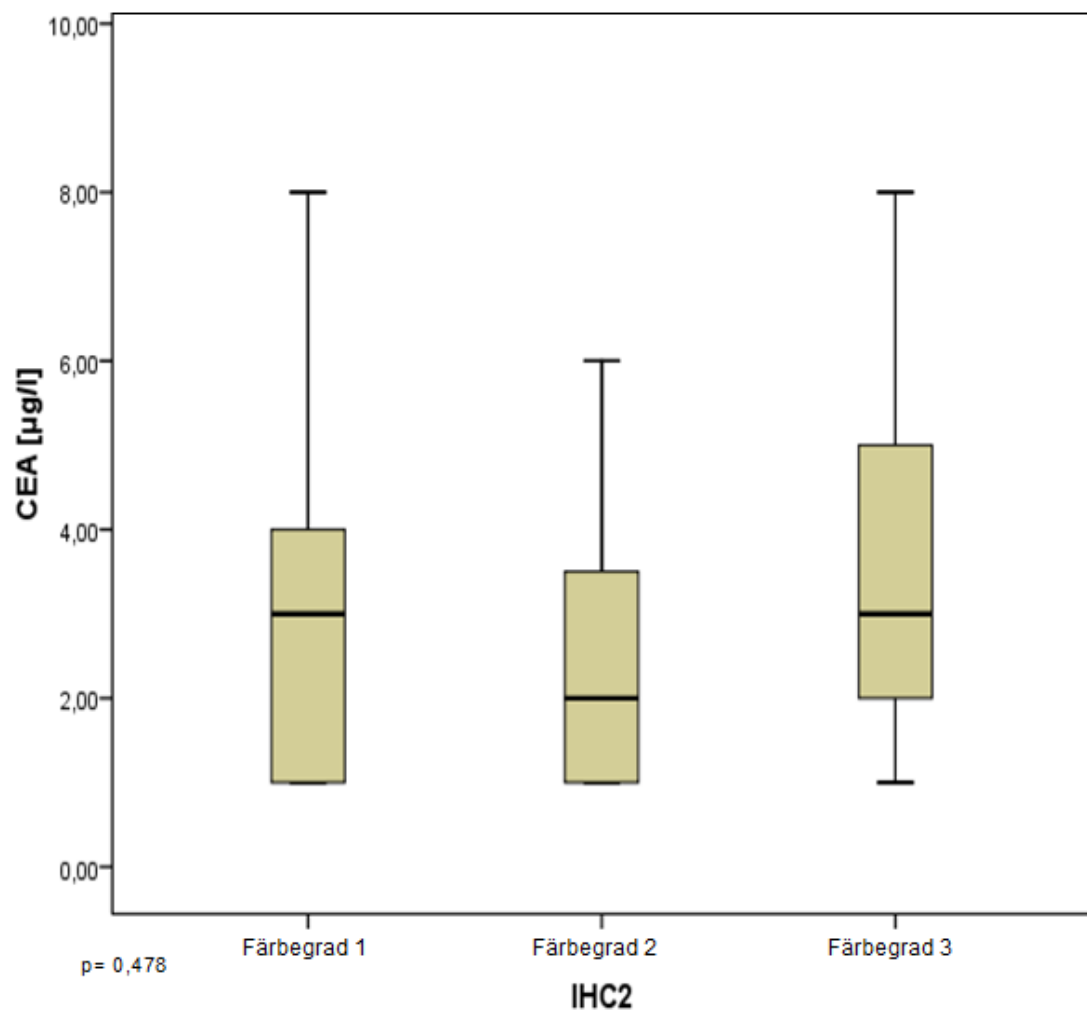


Abbildung 3-15 - CEA und IHC Ergebnis

4 Diskussion

Die Inzidenz des Harnblasenkarzinoms hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Nach Prostata-, Lungen- und Kolonkarzinom, die am häufigsten sind, nimmt es den neunthäufigsten Platz aller Malignome in der westlichen Welt ein (51, 97). Schon bei der Diagnosestellung liegt bei 20% der Patienten ein muskelinvasives Wachstum vor. In 5% der Fälle ist das Karzinom bereits metastasiert, was mit einer erheblichen Prognoseverschlechterung einhergeht. Das oberflächliche Harnblasenkarzinom, welches in 75% der Fälle bei Diagnosestellung vorliegt, zeigt eine hohe Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit.

Die Definition eines idealen Tumormarkers drückt aus, dass er nur dann nachweisbar ist, wenn auch tatsächlich ein Tumor existiert. Er muss spezifisch für den jeweiligen Malignitätstyp sowie -ort sein. Zudem muss er mit der Tumormasse korrelieren, was bedeutet, dass bei großen Tumoren mehr von dem Tumormarker nachweisbar sein muss als bei einem kleineren Malignitätsbefund. An der Höhe der Konzentration gemessen, kann man dann eine entsprechende Tumorthherapie einleiten (69).

So ein optimaler Marker existiert bis dato für das Urothelkarzinom der Harnblase nicht. Schaut man sich aber die stetig steigende Inzidenz dieses Tumors an, so stellt man fest, dass ein solch idealer Marker von äußerst großem klinischem Nutzen sein kann.

Die für diese Arbeit untersuchten Tumormarker CEA und CA 19-9 werden bislang im klinischen Alltag mit Erfolg für colorektale Tumoren und Pankreaskarzinome verwendet. Sie finden routinemäßigen Gebrauch im Rahmen der Diagnostik, als auch bei der Bestimmung des Therapieverlaufes. In Bezug auf eine mögliche Verwendung bei der Primärdiagnostik des Urothelkarzinoms sind entsprechende Daten limitiert. Bis heute existieren lediglich einzelne Fallberichte zu diesem Thema. Unter anderem haben Inai et al. sowie Kato et al. einzelne Berichte veröffentlicht, die beschreiben, dass die Serumspiegel von CEA und CA 19-9 erhöht sind. Dies ist sowohl beim TCC der Harnblase als auch des Harnleiters der Fall (54, 61). Diese knappen Beschreibungen der

jeweiligen Kollegen veranlassten uns, die Ergebnisse mit einer eigenen prospektiven Untersuchung zu überprüfen.

Dabei haben wir neben der Serumbestimmung der beiden Tumormarker auch eine immunhistochemische Gewebeuntersuchung vorgenommen und die Ergebnisse untereinander korreliert.

Wir haben in unseren prospektiven Untersuchungen an insgesamt 217 Patienten festgestellt, dass die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 19-9 im Rahmen der Primärdiagnostik eines Harnblasentumors keinen klinischen Stellenwert besitzt. Mit einer Sensitivität von 5,5% für CEA, bzw. 15,75% für CA 19-9 und einer Spezifität von 98,6% bzw. 94,4% ist das Ergebnis nicht signifikant.

Wenn ein Patient allerdings erhöhte Serumspiegel dieser Tumormarker aufweist und im Rahmen der Diagnostik bereits ein TCC bestätigt worden ist, so korreliert dies mit einem fortgeschrittenen Stadium und einer schlechteren Differenzierung des Tumors.

So weisen Patienten, die in unserem prospektiv untersuchten Kollektiv ein muskelinvasives Stadium besitzen ($>pT2$), signifikant erhöhte CEA und CA 19-9 Serumspiegel im Vergleich zum oberflächlichen TCC auf. Vergleicht man die oberflächlich wachsenden Tumore untereinander, so lässt sich hier kein signifikanter Unterschied in Bezug auf CA 19-9 Werte finden. Für CEA zeigen sich hingegen signifikante Werte ($p = 0,003$).

In einer weiterführenden Analyse zeigte sich, dass CEA und CA 19-9 mit zunehmend schlechterer Differenzierung des Tumors signifikant ansteigen ($p = 0,031$ bzw. $p < 0,001$).

Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der durchgeführten Immunhistochemie. Patienten mit einem höheren Tumorstadium zeigten vor allem eine stärkere Expression von CA 19-9 im Gewebe als Patienten, die ein niedrigeres Stadium aufwiesen oder einen benignen Befund hatten. Mit einem p-Wert von 0,004 ist das Ergebnis für CA 19-9 signifikant, im Vergleich dazu weist CEA keine Signifikanz auf ($p = 0,478$). Dementsprechend ist festzuhalten, dass muskelinvasive Blasentumorstadien mit erhöhten CA 19-9 Serumspiegeln einhergehen. Je höher der CA 19-9 Spiegel bei einem malignen Blasengeschehen ist, desto mehr Gewebe lässt sich auch immunhistochemisch anfärben.

Untersuchungen von Margel et al. bestätigen unsere Ergebnisse. An insgesamt 91 Patienten hat die Arbeitsgruppe beschrieben, dass der CA 19-9 Plasma-spiegel bei lokal fortgeschrittenen Stadien (n= 45) und Lymphknotenmetastasen (n= 17) im Vergleich zum lokal begrenzten muskelinvasiven Tumor signifikant erhöht ist (82, 84). Außerdem konnte diese multivariate Analyse feststellen, dass CA 19-9 ein Vorhersageparameter für das Vorliegen von Lymphknoten-metastasen ist.

Im Vergleich dazu zeigten in unserem Patientenkollektiv insgesamt 19 von 38 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Stadium auf (pT3/pT4; n=19) bzw. metastasierte das TCC bereits in die angrenzenden Lymphknoten (n=9). Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der CEA und CA 19-9 Serumspiegel feststellen. Ursache dafür kann die im Vergleich zu Margel et al. deutlich niedrigere Patientenzahl sein.

Um zu klären, ob CEA und CA 19-9 mit einem Ansprechen auf die Therapie korrelieren, haben Pectasides et al. multiple Marker im Serum an 76 Patienten mit unterschiedlichen Tumorstadien untersucht. 28 der Patienten wiesen ein lokal fortgeschrittenes Stadium auf. CEA war in 39,2% und CA 19-9 in 35,7% der Fälle erhöht. Die restlichen 48 Patienten hatten einen bereits metastasierten Tumor und eine CEA Erhöhung in 41,6% und eine CA 19-9 Erhöhung in 39,5% der Fälle. Nachdem sich die Patienten einer entsprechenden Therapie unterzogen haben, zeigten sich signifikante Veränderungen der Tumormarker-Serumspiegel. Cook und Kollegen konnten diese Daten ebenfalls bestätigen: CEA und CA 19-9 waren beim lokal fortgeschrittenen TCC erhöht und korrelieren mit einem Ansprechen unter Therapie (18).

Die Arbeitsgruppe um Chuang et al. untersuchten ebenfalls eine mögliche CA 19-9 Expression in Blasenkarzinomen. Sie konnten an TCC-Zelllinien und 42 humanen Blasenproben zeigen, dass eine immunhistochemische Färbung auf CA 19-9 in der Mehrzahl der Fälle negativ ausfällt. Bei den high-grade Tumoren waren insgesamt 70% negativ, bei den invasiven Tumoren waren es 71% (16). Unsere Daten zeigen dieses Ergebnis insoweit, dass nur bei 34 von 146 Patienten mit einem TCC der Marker CA 19-9 im Serum erhöht ist. Immunhistochemisch zeigt sich in unserer Untersuchung allerdings eine Signifikanz für CA 19-9. 68,5% der Proben, die gefärbt wurden, zeigten eine positive Färbung,

wenn auch ein TCC vorlag. Hingegen waren allerdings auch 28,6% der Kontrollfärbungen positiv in der Farbreaktion.

In unserer Untersuchung war eine signifikante Erhöhung von CA 19-9 Serumspiegel beim muskelinvasiven und hoch differenzierten TCC zu beobachten. Außerdem fielen signifikant erhöhte CA 19-9 Serumspiegel beim metastasierten Karzinom ($n=9$, $p=0,014$) auf. Wie oben beschrieben, können Margel et al. diese Ergebnisse in Bezug auf signifikant erhöhte Serumspiegel von CA 19-9 beim lokal fortgeschrittenen TCC bestätigen.

Zur Klärung der Frage, ob CEA und CA 19-9 wertvolle Tumormarker für das TCC der Harnblase in Zukunft sein können, sind weitergehende immunhistochemische Untersuchungen an einem größeren Patientenstamm, die man zum Serumspiegel korreliert, unerlässlich.

Insgesamt ist festzustellen, dass sich aufgrund unserer prospektiven serologischen und immunhistochemischen Daten keine Wertigkeit für CEA und CA 19-9 als Tumormarker in der Primärdiagnostik eines TCC ergibt. Allerdings ist festzuhalten, dass ein TCC differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollte, wenn diese Tumormarker erhöht sind, sich aber dazu kein Anhalt auf einen gastrointestinalen Malignitätsbefund findet.

Sollten CEA und CA 19-9 jedoch bei Vorliegen eines TCC erhöht sein, so korreliert die Höhe der Serumspiegel mit dem T- und G-Stadium.

Den Nutzen von CA 19-9 und CEA als Tumormarker für das metastasierte TCC zu überprüfen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. Auch muss man kontrollieren, wie sich die Werte bei oder nach einer möglichen Chemotherapie verhalten und dies mit dem klinischen Ansprechen korreliert.

Des Weiteren sind immunhistochemische und molekulare Forschungen mit einer höheren Patientenzahl unerlässlich, um eine definitive Aussage treffen zu können.

5 Zusammenfassung

Das Karzinom der Harnblase ist neben dem Prostatakarzinom der häufigste urologische Tumor und zählt weltweit zu den häufigsten malignen Erkrankungen überhaupt.

Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren für das Harnblasenkarzinom keine zuverlässigen und routinemäßig eingesetzten Tumormarker, weder im Rahmen der Primärdiagnostik, noch im Rahmen der Nachsorge. Da die Inzidenz dieser Krankheit immer mehr zunimmt, ist die Entdeckung eines verlässlichen Markers allerdings von großem klinischem Nutzen. Aber auch ökonomisch gesehen kann die frühe Entdeckung eines Tumormarkers zur Detektion des Blasenkrebses ein außerordentlicher Gewinn sein, da sich Patienten mit Blasenkrebs einer lebenslangen Kontrollzystoskopie unterziehen müssen. Die Blutuntersuchung auf einen möglichen Tumormarker wäre kostengünstiger und weniger invasiv für den Patienten.

In der Literatur findet man einzelne Fallberichte, die eine Erhöhung der Tumormarker CEA und CA 19-9 bei einem Karzinom der Blase beschreiben, jedoch fehlen bis dato empirische prospektive Untersuchungen, die diese Ergebnisse bestätigen können.

CEA und CA 19-9 haben sich in der Diagnostik gastrointestinaler Tumoren bereits im klinischen Alltag etabliert und werden hier auch mit Erfolg eingesetzt. Ziel dieser prospektiven Untersuchung war es zu überprüfen, ob die Tumormarker CEA und CA 19-9 ebenfalls für das Harnblasenkarzinom eine Wertigkeit besitzen. Dazu haben wir prospektiv die Serumkonzentrationen der Tumormarker mit dem histologischen Ergebnis korreliert. Um unsere Untersuchungen zu untermauern, wurde ebenfalls eine immunhistochemische Gewebeerkrankung durchgeführt.

Das prospektiv untersuchte Patientenkollektiv bestand insgesamt aus 217 Personen, die mit dem Verdacht auf einen malignen Befund der Harnblase in der urologischen Klinik vorstellig wurden. Alle Patienten erhielten im Rahmen der Diagnostik eine TUR-B, nachdem präoperativ die Serumkonzentration von CEA und CA 19-9 bestimmt worden ist.

Die bei der TUR-B gewonnenen Gewebeproben wurden histologisch sowie immunhistochemisch untersucht. Die Ergebnisse wurden dann mit dem Tumorstadium korreliert. Patienten mit einem histologisch benignen Befund dienten als Kontrollgruppe.

Unsere Untersuchungen ergaben, dass weder CEA noch CA 19-9 im Serum bei Patienten mit einem TCC der Harnblase signifikant erhöht waren. Der Vergleich zwischen oberflächlichen und muskelinvasiven Tumoren ergab hingegen einen signifikanten Befund: Patienten mit einem muskelinvasiven Wachstum wiesen höhere Serumwerte von CEA und CA 19-9 auf als Patienten mit oberflächlichem Tumorwachstum.

Ebenfalls war zu beobachten, dass die CEA und CA 19-9 Serumspiegel signifikant stiegen bei zunehmendem Differenzierungsgrad des Tumors.

Immunhistochemisch konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Patienten mit hohem Tumorstadium ($\geq T2$) wiesen in der Mehrzahl der Fälle eine stärkere Gewebefärbung auf als Patienten mit oberflächlichem Tumorwachstum oder einem benignen Befund. Es zeigte sich bei CA 19-9 eine Korrelation zwischen Serumspiegeln und Ausprägung der immunhistochemischen Färbung am Tumor.

Aufgrund unserer prospektiven Daten zeigt sich, dass die Bestimmung von CEA und CA 19-9 als Tumormarker in der Primärdiagnostik eines TCC nicht sinnvoll ist.

Sollten bei einem Patienten allerdings erhöhte CEA und CA 19-9 Werte vorhanden, aber ein gastrointestinales Malignom ausgeschlossen worden sein, so ist differentialdiagnostisch das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms auszuschließen. Wenn auf diese Weise ein maligner Befund der Harnblase entdeckt werden kann, korreliert die Höhe der Serumwerte mit dem T- und G-Stadium.

Weitere Untersuchungen mit einer höheren Patientenzahl sind notwendig, um nähere Aussagen bezüglich Rezidivwahrscheinlichkeit, Progressionswahrscheinlichkeit oder Ansprechen einer Therapie bei Metastasen treffen zu können.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Albers P: Harnableitung nach Zystektomie. In: Lehmann, Retz, Stöckle, [Hrsg.]: Blasenkarzinom, Neue Perspektiven in Diagnostik und Behandlung, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 91- 102
2. Althausen AF, Prout GJ Jr., Daly JJ: Noninvasive Papillary Carcinoma of the Bladder associated with Carcinoma in Situ. In: J Urol 1976, 116:575.
3. Alvarez A, Lokeshwar VB: Bladder Cancer Biomarkers: Current Developments and Future Implementation. In: Curr Opin Urol, 2007, Sep; 17(5):341-6. Review.
4. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC: Bladder Cancer in Relation to Cigarette Smoking. In: Cancer Res, 1988, 48: 4405
5. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DM, Hey K, Murphy MF: Does Smoking Status influence the Prognosis of Bladder Cancer? A systematic Review. In: BJU Int. 2002 Aug;90(3):228-39
6. Balster S, Wülfing C: Lebensqualität nach radikaler Zystektomie und Harnableitung. In: Urologe (B), 2002; 42: 97- 99.
7. Bellmunt J, Albiol S, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group: Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. In: Ann Oncol. 2009 May;20 Suppl 4:79-80. No abstract available.
8. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V: Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. In: Oncology. 2006;70(4):255-64. Epub 2006 Aug 4. Review.

-
9. Böhle A, Bock PR: Intravesical Bacilli Calmette- Guérin versus Mitomycin C in Superficial Bladder Cancer: formal Meta- Analysis of comparative Studies in Tumor Progression. In: Urology, 2004; 63: 682- 6986
 10. Bouffieux C, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, de Pauw M, Sylvester R: Intravesical adjuvant Chemotherapy for superficial transitional Cell Bladder Carcinoma: Results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized Trials with Mitomycin C and Doxorubicin comparing early versus delayed Instillations and Short-term versus Long-term Treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. In: J Urol, 1995, 153: 934–941
 11. Brannan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P et al.: Cigarette Smoking and Bladder Cancer in Men: a pooled Analysis of 11 Case- Control Studies. In: Int J Cancer, 86, 1989: 289-294
 12. Burch JD, Rohan T.E, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, Miller AB: Risk of Bladder Cancer by Source and Type of Tobacco Exposure: a Case- Control Study. In: Int J Cancer, 44, 1989 (4): 622-8.
 13. Buscarini M, Josephson DY, Stein JP: Lymphadenectomy in Bladder Cancer: a Review. In: Urol Int 2007; 79: 191- 199.
 14. Casetta G, Gontero P, Zitella A, Pelucelli G, Formiconi A, Priolo G, Martinasso G, Mengozzi G, Aimò G, Viberti L, Tizzani A. BTA quantitative assay and NMP22 testing compared with urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int. 2000;65:100-105.
 15. Chopin DK, Gattegno B: Superficial Bladder Tumors. In: Eur Urol, 2002, 42: 533–541
 16. Chuang CK, Liao SK: Evaluation of CA19-9 as a Tumor Marker in urothelial Malignancy. In: Scand J Urol Nephrol, 2004, 38: 359-365.

17. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D: Tobacco and Bladder Cancer in Males: Increased Risk for Inhalers and Smokers of black Tobacco. In: *Int J Cancer*, 1989, 44: 605–610
18. Cook AM, Huddart RA, Jay G, Norman A, Dearnaley DP, Horwich A: The utility of tumour markers in assessing the response to chemotherapy in advanced bladder cancer. In: *Br J Cancer* 2000; 82:1952-1957.
19. Cristina M, Villanueva et al.: Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection by Products through Ingestion, Bathing, Showering and Swimming in Pools. In: *Am. J. Epidemiol.* Bd. 165, 2, 2007: S. 148–156
20. De Braud F, Maffezzini M, Vitale V, Bruzzi P, Gatta G, Hendry WF, Sternberg CN: Bladder Cancer. In: *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 89-106.
21. Denis L, Nowé P, Declercq G: Diagnostic Contribution of Bladder Washing and multiple Biopsies in Bladder Cancers. In: *Eur Urol*, 1980, 6: 137–138
22. Donat SM, Herr HW, Bajorin DF, Fair WR, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Scherl: Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy and Cystectomy for unresectable Bladder Cancer. In: *J Urol*, 1996, 156: 368–371
23. Duchesne GM, Bolger JJ, Griffiths GO, Trevor Roberts J, Graham JD, Hoskin PJ, Fossâ SD, Uscinska BM, Parmar MK: A randomized Trial of hypofractionated Schedules of palliative Radiotherapy in the Management of Bladder Carcinoma: Results of medical Research Council Trial BA09. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47: 379- 388.
24. Duffy, MJ: Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? In: *Clin Chem*, 2001; 47(4): 624.

-
25. Dunst J, Rodel C, Zietman A, Schrott KM, Sauer R, Shipley WU: Bladder Preservation in Muscle-invasive Bladder Cancer by conservative Surgery and Radiochemotherapy. In: Semin Surg Oncol, 2001, 20: 24–32
26. Durek C, Rödel C, Jocham D: Klinische Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms. In: Der Onkologe, 2002, 9; 929- 939
27. Friedell GH, Parija GC, Nagy GK, Soto EA: The Pathology of Human Bladder Cancer. In: Cancer, 45 (7 Suppl), 1980: 1823-31.
28. Friedrich M: Topische Therapie beim oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase. In: Truß, Stief, Machtens, Wagner, Jonas, [Hrsg.]: Pharmakotherapie in der Urologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005: 44- 48
29. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H: Long-term intravesical adjuvant Chemotherapy further reduces Recurrence Rate compared with Short-term intravesical Chemotherapy and Short-term Therapy with Bacillus Calmette- Guérin (BCG) in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. In: Eur Urol, 2007, 52: 1123- 1129
30. Fortuny J, Kogevinas M et al.: Analgetic and anti-inflammatroy drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. In: BMC Urol. 2007 Aug 10; 7:13
31. Gasser T: Basiswissen Urologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008, S. 95- 103
32. Gasser T, Rutishauer G: Basiswissen Urologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006, S. 89
33. Ghonheim MA, Ashamallah AK, Awaad HK, Whitmore WF Jr.: Randomized Trial with Cystectomy with preoperative Radiotherapy for Carcinoma of the Bilharzial Bladder. In: J Urol, 1985, 134: 266

-
34. Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, Muldoon TM, Lonni YW, Rowe JH: The Natural History of Papillary Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and its Treatment in an unselected Population on the Basis of histological Grading. In: J Urol, 1978, 119(4): 488-492
35. Goldstein MJ, Mitchell EP: Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. In: Cancer Invest. 2005; 23(4):338-51. Review
36. Goonetilleke KS, Siriwardena AK: Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. In: Eur J Surg Oncol. 2007 Apr; 33(3):266-70. Epub 2006 Nov 9. Review
37. Greene LF, Hanash KA, Farrow GM: Benign Papilloma or papillary Carcinoma of the Bladder? In: J Urol, 1973, 110(2): 205-7.
38. Hakenberg OW: Urinmarker und zellbasierte Nachweisverfahren beim Urothelkarzinom. In: Rathert P, Roth S, [Hrsg.]: Urinzytologie, Praxis und Alltag, Springer Medizin Verlag, 2007, S. 135- 155
39. Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, Moskovitz B, Nativ O: Urine Cytology, Tumour Markers and Bladder Cancer. In: Br J Urol, 1998, 82: 647–654
40. Hammarström S: The Carcinoembryonic Antigen (CEA) Family: Structures, suggested Functions and Expression in normal and malignant Tissues. In: Semin. Cancer Biol, 1999, 9(2): 67- 81
41. Hautmann RE, Abol- Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD, Montie JD, Sagalowsky AI, Stein JP, Stenzl A, Studer UE, Volkmer BG, for The World Health Organization (WHO): Consensus Conference on Bladder Cancer: Urinary Diversion. In: Urology, 2007; 69: 17- 49.

-
42. Hautmann S, Eggers J, Meyhoff H, Melchior D, Munk A, Hamann M, Naumann M, Braun PM, Jünemann KP: Tumormarker beim Blasenkarzinom. Der aktuelle Stand am Beispiel der „Kieler Blasentumorbank“. In: *Der Urologe*, 2007, 11: 1508- 1513
43. Hegele A: Harnblasenkarzinom- State of the Art. In: *Pharma Fokus Onkologie*, 5.Jahrg. 2008, Nr. 1, S. 2- 6
44. Hegele A, Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R, Olbert P, Kropf J, Hofmann R: Cellular Fibronectin in Patients with Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. In: *Urol Res*, 2003, 30:363-366.
45. Hegele A, Hofmann R: Bildatlas Zystoskopie. In: Hofmann R [Hrsg]: *Endoskopische Urologie – Atlas und Lehrbuch*, Springer Medizin Verlag, 2005, 3. Auflage, S. 31- 40
46. Hegele A, Varga Z, Kosche B, Stief T, Heidenreich A, Hofmann R: Pyruvate Kinase Type Tumor M2 in urological Malignancies. In: *Urol Int*, 2003, 70:55-58.
47. Hendricksen K, Witjes JA: Current Strategies for first and second Line intravesical Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. In: *Curr Opin Urol*, 2007, 17: 352- 357.
48. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann M, Hawkins IR, for National Bladder Cancer collaborative Group A: Superficial Bladder Cancer: Progression and Recurrence. In: *J Urol*, 1983, 130: 1083–1086
49. Herr HW: Routine CT Scan in Cystectomy Patients: does it change Management? In: *Urology*, 1996; 47: 324 – 325

-
50. Hicks RM, Walters CL, Elsebai I, Aasser AB, Merzabani ME, Gough TA: Demonstration of Nitrosamines in Human Urine: Preliminary Observations on a possible Etiology for Bladder Cancer in Association with chronic urinary Tract Infections. In: Proc R Soc Med, 70(6), 1977: 413-7.
51. Huland H, Friedrich MG.: Harnblasenkarzinom. In: Hautmann, S, Huland, H [Hrsg.]: Urologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg: 2006: 202-212
52. Huland H, Kloppel G, Feddersen I et al.: Comparison of different Schedules of cytostatic intravesical Instillations in Patients with superficial Bladder Carcinoma: final Evaluation of a prospective multicenter Study with 419 Patients. In: J Urol, 1990, 144: 68–71; discussion: 71–72
53. Hsu SM, Raine L, Fanger H: Use of avidin- biotin- peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. In: J. Histochem. Cytochem. 1981, 29, 577-580
54. Inai H, Shimazui T, Yamamoto T, Yamauchi A, Uchida K, Takeshima H, Akaza H: A Case of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder with High Serum Level of CEA and CA19-9. In: Hinyokika Kiyo, 2001, 47:583-586.
55. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlink W: A Second- Look TUR in T1 Transitional Cell Carcinoma: Why? In: Eur Urol 2004; 45: 539- 546.
56. Jakse G, Hall R, Bono A, Hörtl W, Carpentier P, Spaander JP, van der Meijden AP, Sylvester R: Intravesical BCG in Patients with Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder: Long-term Results of EORTC GU Group Phase II Protocol 30861. In: Eur Urol, 2001, 40: 144- 1450.
57. Jakse G, Putz A, Feichtinger, J: Cystectomy: the Treatment of Choice in Patients with Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder? In: Eur J Surg Oncol, 15(3), 1989: 211-6.

-
58. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: Cancer Statistics, 2007. In: CA Cancer J Clin, 2007, 57:43-66.
59. Johnson DE, Lamy SM: Complications of a single Stage radical Cystectomy and ileal Conduit Diversion: Review of 214 Cases. In: J Urol, 1977; 117: 171-173
60. Kälbe T: Etiopathology, Risk Factors, environmental Influences and Epidemiology of Bladder Cancer. In: Urologe A, 2001; 40: 447-450
61. Kato S, Yasuda M, Nakano M, Ehara H, Ishihara T, Deguchi T, Sakata Y, Mori H, Shimokawa K: Superficial urothelial carcinoma of ureter with elevated serum CA19-9 and CEA. In: Hinyokika Kyo. 2004 Feb; 50(2):99-102.
62. Kausch I, Jocham D: Maligne Tumoren der Harnblase. In: Jocham D, Miller K [Hrsg.]: Praxis der Urologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart- New York 2007: 63-120
63. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J: Bladder Cancer: Epidemiology, Staging and Grading, and Diagnosis. In: Urology 2005; 66: 4-35
64. Koss LG: Tumors of the Urinary Bladder. In: Atlas of Tumor Pathology, pp. 1. Edited, 1, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1975.
65. Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, Waidelich R, Hofstetter A: Early clinical Experience with 5-Aminolevulinic Acid for the Photodynamic Therapy of superficial Bladder Cancer. In: Br J Urol, 1996, 77: 667–671
66. Kriegmair M, Waidelich R, Lumper W, Ehsan A, Baumgartner R, Hofstetter A: Integral photodynamic Treatment of Refractory Superficial Bladder Cancer. In: J Urol, 1995, 154(4): 1339-41.

-
67. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH, Rassweiler J, Jocham D, Eisenberger F, Tauber R, Stenzl A, Hofstetter A: Transurethral Resection for Bladder Cancer using 5-Aminolevulinic Acid induced Fluorescence Endoscopy versus White Light Endoscopy. In: J Urol, 2002, 168(2): 475-8.
68. Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaidya GH: Long-term Results of orthotopic Neobladder Reconstruction after Radical Cystectomy. In: BJU Int, 2003, 91: 485–488
69. Lai LC, Cheong SK, Goh KL, Leong CF, Loh CS, Lopez JB, Nawawi H, Sivanesaratnam V, Subramaniam R: Clinical usefulness of tumour markers; Clinical Practice Guidelines Committee on Tumour Markers of the Academy of Medicine of Malaysia. In: Malays J Pathol. 2003 Dec; 25(2):83-105. Review
70. Lamm DL: BCG Immunotherapy for Transitional-Cell Carcinoma in Situ of the Bladder. In: Oncology, Williston Park, 1995, 9: 947- 952
71. Lamm DL: BCG in Perspective: Advances in the Treatment of superficial Bladder Cancer. In: Eur Urol, 1995, 27: 2- 8.
72. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al.: Maintenance Bacillus Calmette- Guérin Immunotherapy for recurrent TA, T1 and Carcinoma in Situ Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. In: J Urol, 2000, 163: 1124–9
73. Lamm DL, Steg A, Boccon Gibod L, Morales A, Hanna MG Jr, Pagano F, Alfthan O, Brosman S, Fisher HA, Jaske G, et al.: Complications of Bacillus Calmette- Guérin Immunotherapy: Review of 2602 Patients and Comparison of Chemotherapy Complications. In: Prog Clin Biol Res, 1989, 310: 335- 355
74. Lampel A, Thüroff JW: Blasenkarzinom Teil 1: Radikale Zystektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten. In: Der Urologe (A), 1998, 37: 93- 101

-
75. Lang, G: Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik. Springer Medizin Verlag, Wien 2006; S. 257- 294
76. Liedl B, Zaak D, Schwaibold H, Hungerhuber E, Zimmermann F, Treiber U, Weiss M: MANUAL Urogenitale Tumoren. pp. 1-49. Edited, 1-49, München, 2003.
77. Lindblom A, Liljegren A: Tumor Markers in Malignancies. In: British Medical Journal, 2000, 320: 424–427
78. Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al.: A randomized Comparison of Cisplatin alone or in Combination with Methotrexate, Vinblastine, and Doxorubicin in Patients with metastatic Urothelial Carcinoma: a cooperative Group Study. In: J Clin Oncol, 1992, 10: 1066–1073
79. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG: A prospective randomized Trial comparing MVAC and CISCA Chemotherapy for Patients with metastatic Urothelial Tumors. In: J Clin Oncol, 1990, 8: 1050–1055
80. Lokeshwar VB, Selzer MG: Urinary Bladder Tumor Markers. In: Urol Oncol, 2006, Nov-Dec; 24(6):528-37. Review
81. Lutzeyer W, Rübber H, Dahm H: Prognostic Parameters in superficial Bladder Cancer: An Analysis of 315 Cases. In: J Urol, 1982, 127: 250–252
82. Margel D, Harel A, Yossepowitch O, Baniel J: A novel algorithm to improve pathologic stage prediction of clinically organ-confined muscle-invasive bladder cancer. In: Cancer 2009;115:1459-1464.
83. Margel D, Tal R, Baniel J: Serum Tumor Markers may predict Overall and Disease specific Survival in Patients with clinically Organ confined invasive Bladder Cancer. In: J Urol, 2007, 178: 2297-2300.

-
84. Margel D, Tal R, Neuman A, Konichezky M, Sella A, Baniel J: Prediction of extravesical disease by preoperative serum markers in patients with clinically organ confined invasive bladder cancer. In: J Urol. 2006;175:1253-1257.
85. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debré B: The Value of a second Transurethral Resection in evaluating Patients with Bladder Tumours. In: Eur Urol 2003; 43: 241- 245.
86. Morales AS VA, Filion MC, Phillips NC: Mycobacterial Cell Wall DNA Complex (MCC) in the Treatment of CiS of the Bladder Refractory to BCG: Efficacy, Safety and Mechanisms of Action. In: J Urol, 2003, 169: 755
87. Morrison AS: Advances in the Etiology of Urothelial Cancer. In: Urol Clin North Am, 11(4), 1984: 557-66
88. Neal DE: Complications of ileal Conduit Diversion in Adults with Cancer followed up for at least five Years. In: Br Med J (Clin Res Ed), 1985; 290: 1695-1697.
89. Nollau P, Mann K, Wegener C: Tumormarker. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, [Hrsg.]: Kompendium Internistische Onkologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 4. Auflage, S.499- 522
90. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C: European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on Bladder Cancer. In: Eur Urol 2002; 41: 105- 112.
91. Otto T, Rübber H: Prevention of Bladder Cancer. In: Urologe A, 2004, 43 (5): 562-4
92. Otto T, Rübber H: Treatment of Metastases of Urothelial Carcinoma: Results of a prospective Study of Metastases Surgery. In: Urologe A, 2001; 40: 471- 474.

-
93. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI: Limitations of Computerized Tomography in Staging Invasive Bladder Cancer before radical Cystectomy. In: J Urol 2000; 163: 1693- 1696
94. Palou J, Carcas A, Segarra J, et al.: Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer. In: J Urol 2004; 172:485–8.
95. Pansadoro V, Emiliozzi P, de Paula F, Scarpone P, Pansadoro A, Sternberg CN: Long-term Follow-up of G3T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin: 18-Year Experience. In: Urology, 2002, 59: 227–231
96. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH: Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. In: Ann Surg Oncol. 2009 Nov;16(11):3087-93. Epub 2009 Jul 23.
97. Parkin DM, Bray F, Ferley J, Pisani P: Estimating the World Cancer Burden: Globocan 2000. Int J Cancer 94 (2): 153-156
98. Parkin DM: The global burden of urinary bladder cancer. In: Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008 Sep;(218):12-20. Review
99. Parra H S, Cavina R, Latteri F, Sala A, Dambrosio M, Antonelli G, Morengi E, Alloisio M, Ravasi G, Santoro A: Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. In: Ann Oncol, 2002, (13)7: 1080–1086
100. Pectasides D, Bafaloucos D, Antoniou F, Gogou L, Economides N, Varthalitis J, Dimitriades M, Kosmidis P, Athanassiou A: TPA, TATI, CEA, AFP, beta-HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional Cell Carcinoma of the Bladder. In: Am J Clin Oncol, 1996, 19:271-277

-
101. Pectasides D, Pectasides M, Nikolaou M: Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle Invasive Bladder Cancer: Literature Review. In: Eur Urol, 2005, 48(1): 60-7; discussion 67-8.
102. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, Goldenberg DM: "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin Chem, 1988; 34(2): 261.
103. Richie J, Shipley W, Yagoda A: Cancer of the Bladder. In: Hellman S, Rosenberg SA [Hrsg]: De Vita VT, Cancer Principles and Practice of Oncology, JB Lippincott Philadelphia, 1008-1020, 1989
104. Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Berlin 2008; 6. Auflage: S. 82-85
105. Rosenberg JE, Carroll PR, Small EJ: Update on Chemotherapy for advanced Bladder Cancer. In: J Urol, 2005, 174(1): 14-20.
106. Rübben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. In: J Urol. 1988 Feb;139(2):283-5.
107. Rübben H, Otto T: Harnblasenkarzinom. In: Rübben H [Hrsg.]: Uro-Onkologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2001, 3: 85–168
108. Sen SE, Malek RS, Farrow GM, Lieber MM: Sarcoma and Carcinosarcoma of the Bladder in Adults. In: J Urol, 1985, 133: 29–30
109. Skinner DG, Lieskovsky G: Management of invasive and High-Grade Bladder Cancer. (1988). In: Skinner DG, Lieskovsky G, [Hrsg.]: Diagnosis and Management of genitourinary Cancer, Saunders, Philadelphia, Bd.1, S. 295 – 312

-
110. Smith JA Jr, Whitmore WF Jr: Regional Lymph Node Metastasis from Bladder Cancer. In: J Urol 1981; 126: 591- 593.
111. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Dumont R: Effectiveness of a single immediate Mitomycin C Instillation in Patients with low Risk superficial Bladder Cancer: Short and Long-term Followup. In: J Urol, 1999, 161: 1120–1123
112. Sternberg CN, Calabro F: Chemotherapy and Management of Bladder Tumours. In: BJU Int, 2000, 85(5): 599–610
113. Sternberg CN, Raghaven D, Ohi Y, Bajorin D, Herr H, Kato T, Kuroda M, Logothetis CH, Scher H, Splinter TA: Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in advanced Disease – what are the Effects on Survival and Prognosis? In: Int J Urol, 1995, 2: 76–88
114. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, Geller N, Hollander PS, Herr HW, Sogani PC et al.: Preliminary Results of M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium. In: J Urol, 1985, 133: 403–407
115. Steven K, Poulsen AL: The orthotopic Kock ileal Neobladder: functional Results, urodynamic Features, Complications and Survival in 166 Men. In: J Urol, 2000; 164: 288- 295.
116. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ: Three Years' Experience with an ileal low Pressure Bladder Substitute. In: Br J Urol, 1989, 63 (1), S. 43-52.

-
117. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufioux C, Denis L, Newing DW, Kurth K: Predicting Recurrence and Progression in individual Patients with Stage Ta- T1 Bladder Cancer using EORTC Risk Tables: a combined Analysis of 2596 Patients from seven EORTC Trials. In: Eur Urol 2006; 49: 466- 475.
118. Thomann KD: Ludwig Rehn und die chemische Kanzerogenese. In: Wilmanns JC [Hrsg.]: Medizin in Frankfurt am Main: Ein Symposium zum 65. Geburtstag von Gert Preiser, Georg Olms Verlag, S. 144ff
119. Thomas C, Büttner R [Hrsg.]: Allgemeine Pathologie. Schattauer Verlag, Stuttgart 2003; 3. Auflage S. 11 ff.
120. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM et al: The Effect of intravesical Mitomycin C on Recurrence of newly diagnosed Superficial Bladder Cancer: a further Report with 7 Years of Follow up. In: J Urol, 1996, 155: 1233–1238.
121. Van der Meijden AO, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E: For the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Urothelial Carcinoma in Situ. In: Eur Urol 2005; 48: 363- 371.
122. Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, Murphy GP: Superficial Bladder Tumor. Aspects of Clinical Progression. In: Urology, 1974, 4(4): 414-20.
123. Vineis P, Pirastu R: Aromatic amines and cancer. In: Cancer Causes Control, 1997; 8: S. 346-355
124. Vom Dorp F, Schatzl G, Rübber H, Steiner H.: Harnblasenkarzinom. In: Gnant M, Schlag PM [Hrsg.]: Chirurgische Onkologie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008: 375-384

125. Von der Maase H: Current and Future Perspectives in advanced Bladder Cancer: is there a New Standard? In: Semin Oncol, 2002, 29: 3–14
126. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al.: Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in advanced or metastatic Bladder Cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, Phase III Study. In: J Clin Oncol, 2000, 18(17): 3068– 3077
127. Von Knobloch R, Hegele A, Brandt H, Olbert P, Heidenreich A, Hofmann R: Serum DNA and urine DNA alterations of urinary transitional cell bladder carcinoma detected by fluorescent microsatellite analysis. In: Int J Cancer. 2001 Oct 1;94(1):67-72.
128. Voutsas NG, Melamed MR: Cytology of in Situ Carcinoma of the Human Urinary Bladder. In: Cancer. 1963; 16: 1307–1316
129. Wagener C, Hossfeld DK: Analytische und diagnostische Validität von Tumormarkern. In: Onkologe, 1996, 2: 278–286
130. Willis CM, Church SM, Guest CM, Cook WA, McCarthy N, Bransbury AJ, Church MR, Church JC: Olfactory Detection of Human Bladder Cancer by Dogs: Proof of Principle Study. In: Brit Med J, 2004, 329: 712–718
131. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2002, 6.Auflage
132. Wolter C, Lupp P, Breul J et al.: Humore Tumormarker. In: Deutsches Ärzteblatt, 1996, 93: A3346-A3352
133. Wolter C, Neumeier D: Tumormarker bei gastrointestinalen Erkrankungen. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, [Hrsg.]: Praxis der Visceralchirurgie, Onkologische Chirurgie, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, 2. Auflage, S.141- 154

-
134. Zein T, Wajsman Z, Englander LS, Gamarra M, Lopez C, Huben RP, Pontes JE: Evaluation of Bladder Washings and Urine Cytology in the Diagnosis of Bladder Cancer and its Correlation with selected Biopsies of the Bladder Mucosa. In: J Urol, 1984, 132: 670–671

6.2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1-1 - Klassifikation des Harnblasenkarzinoms gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (2002) | 10 |
| 1-2 - Ultraschall der Harnblase mit 17,4 mm großem Tumor | 15 |
| 1-3 - Ultraschall der Harnblase mit exophytischem Tumor..... | 15 |
| 2-1- (Strept)- Avidin- Biotin- Complex Methode bei immunhistochem- ischen Färbungen | 34 |
| 3-1 - Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit verschiedenen Tumorstadien | 42 |
| 3-2 - Anzahl und Prozentsatz der Patienten im Grading | 43 |
| 3-3 - Geschlechterverteilung zwischen Tumor- und Kontrollgruppe..... | 44 |
| 3-4 - Vergleich Kontroll- und Tumorguppe für CEA Werte | 45 |
| 3-5 - Vergleich Kontroll- und Tumorguppe für CA 19-9 Werte | 46 |
| 3-6 - Patienten mit MIBC im Vergleich zu NMIBC für CEA. Kontrollgruppe als Vergleich dargestellt..... | 47 |
| 3-7- Patienten mit MBIC im Vergleich zu NMIBC für CA 19-9. Kontrollgruppe als Vergleich dargestellt..... | 48 |
| 3-8 - Im pT1 Stadium sind im Vergleich zum pTa Stadium die CEA Serumspiegel signifikant erhöht | 49 |
| 3-9 - Im pT1 Stadium sind im Vergleich zum pTa Stadium die CA 19-9 Serumspiegel nicht signifikant erhöht..... | 50 |
| 3-10 - Vergleich zwischen pT2 und pT3/pT4/N+ für CEA Serumspiegel... | 51 |
| 3-11- Vergleich zwischen pT2 und pT3/pT4/N+ für CA 19-9 Serumspiegel | 52 |
| 3-12 - CEA Serumwerte und Grading | 53 |
| 3-13 - CA 19-9 Serumwerte und Grading..... | 54 |
| 3-14 - CA 19-9 und IHC Ergebnis | 70 |
| 3-15 - CEA und IHC Ergebnis | 71 |

6.3 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1-1 - Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit verschiedener Tumorgruppen..... | 18 |
| 1-2 - Gängige Substanzen zur Rezidivprophylaxe und jeweilige Therapiedauer..... | 21 |
| 1-3 - Richtwerte und Halbwertszeiten der Tumormarker CEA und CA 19-9 | 27 |
| 2-1 - Grafische Darstellung von Immunhistochemie und Serumparametern für CEA und CA 19-9..... | 37 |
| 2-2- Grafische Darstellung von Tumorgröße und Serumkonzentration von CEA und CA 19-9..... | 38 |
| 3-1 - Grading und CEA bzw. CA 19-9 Serumwerte | 53 |
| 3-2- Tabellarische Zusammenfassung der klinisch- pathologischen Parameter, Anzahl der Patienten und Serumwerte von CEA und CA 19-9..... | 55 |
| 3-3 - Sensitivität und Spezifität von CEA und CA 19-9..... | 56 |
| 3-4 - Vergleich CEA und CA 19-9 Werte und Färbung IHC | 69 |

6.4 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|--|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| Abb. | Abbildung |
| ABC | Avidin- Biotin- Complex |
| aqua dest. | Destilliertes Wasser |
| BCG | Bacillus- Calmette- Guérin |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CA 19-9 | Carbohydrate- Antigen 19-9 |
| CEA | Carcino- Embryonales Antigen |
| Cis | Carcinoma in situ |
| CMV | Methotrexat- Vinblastin- Cisplatin |
| DAB | Diaminobenzidin |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie |
| d.h. | das heißt |
| EAU | European Association of Urology |
| EGTM | European Group of Tumor Markers |
| et al. | Und andere |
| evtl. | eventuell |
| F _c - Teil | Teil der konstanten Kette des Antikörpers |
| HE | Hämatoxylin- Eosin |
| HRP | Horseradish peroxidase (Meerrettichperoxidase) |
| Hrsg. | Herausgeber |
| IHC | Immunhistochemie |
| kD | Kilo- Dalton |
| kU/L | Kilo- Units pro Liter |
| L | Liter |
| m | männlich |
| µg | Mikrogramm |
| µl | Mikroliter |

| | |
|--------|---|
| µm | Mikrometer |
| MIBC | Muscle- invasive- Bladder- Cancer |
| min | Minuten |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| M- VAC | Methotrexat- Vinblastin- Cisplatin- Doxorubicin |
| n | Patientenzahl |
| N. | Nervus |
| ng | Nanogramm |
| NMIBC | Non- muscle- invasive- Bladder- Cancer |
| Nr. | Nummer |
| p | pathologisch |
| p | Wahrscheinlichkeit |
| pH | negativ dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration |
| PUNLMP | Papilläre urogenitale Neoplasie mit niedrig- malignem Potenzial |
| rpm | revolutions per minute (Umdrehungen pro Minute) |
| SD | Standard Deviation (= Standardabweichung) |
| sec | Sekunden |
| Tab. | Tabelle |
| TCC | Transitionalzellkarzinom |
| TUR-B | Transurethrale Elektroresektion der Harnblase |
| U | Unit (Einheit) |
| UICC | Union International contre le Cancer |
| v.a. | vor allem |
| w | weiblich |
| WHO | World Health Organization |
| z.B. | zum Beispiel |

6.5 Englische Zusammenfassung

CA19.9 and CEA in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Serological and Immunohistochemical Findings

Background: Reliable blood and urine markers for transitional cell carcinoma of the bladder (TCC) do not currently exist. The aim of this prospective study was the serological and immunohistochemical evaluation of CA19.9 and CEA in TCC and to assess the correlation with different TCC stages.

Patients and Methods: CA19.9 and CEA levels were prospectively determined in samples from 231 patients with TCC suspected bladder lesions, before transurethral tumor resection. Additionally, these serum parameters were determined in 9 patients with initial metastatic TCC. Immunohistochemical analysis on CA19.9 and CEA was performed in 83 patients.

Results: Neither CA19.9 nor CEA levels were significantly elevated in TCC patients. Patients with muscle-invasive TCC showed significantly higher levels of CEA ($p=0.008$) and CA19.9 ($p<0.001$) compared to those with superficial TCC. Significantly higher levels were also evident with increasing grade of malignancy. Metastatic TCC showed significantly elevated CA19.9 levels compared to muscle invasive TCC as well as locally advanced (pT3/pT4/pN+) compared to localized TCC (pT2/pN0). Immunohistochemical staining revealed a strong correlation between CA19.9 serum levels and staining intensity.

Conclusion: CEA and CA19.9 are not useful markers in primary diagnosis of TCC. However, in instances of elevated CEA and CA19.9 levels where gastrointestinal malignancy has been excluded, evidence of TCC should be sought. If elevated CEA and CA19.9 are present in TCC, serum levels correlate with tumor invasion and grade of malignancy.

6.6 Danksagung

Für das Gelingen meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Hegele für die wirklich fantastische Betreuung während dieser Arbeit!

Sie hatten immer Geduld mit mir und versorgten mich stetig mit einem wertvollen Tipp, wenn ich mal wieder nicht weiter wusste. Zudem haben Sie mir neben Allem auch noch ermöglicht (und unglaublich dabei geholfen!), dass ich die Arbeit publizieren durfte und durch Kongressbesuche Deutschland näher kennenlernen konnte. Vielen Dank für Alles!

Ein weiteres Dankeschön geht an Prof. Dr. Barth. Danke, dass auch Sie sich so gut um mich gekümmert haben, wenn ich mal wieder als „Fachfremde“ ständig in der Pathologie herumschlich.

Weiterhin möchte ich mich herzlichst bei Viktoria Morokina bedanken. Danke, dass Du so viele Stunden Deiner Zeit für mich geopfert hast und dabei Dein umfangreiches Wissen über Färbemethoden, Analysen, Immunhistochemie etc. mit mir geteilt hast. Nebenbei wurden noch viele nette Gespräche geführt, deren Inhalte ich gerne in Erinnerung behalte.

Auch bedanke ich mich bei meinem Freund Norbert. Danke für Deinen Rückhalt und Dein offenes Ohr sowie für die erforderliche Abwechslung nach einem langen Tag am Schreibtisch.

Ein ganz großes Dankeschön gilt meiner Familie. Danke an meine Schwester Michaela, die ihre Zeit nicht nur für Korrekturlesen geopfert hat, sondern mich auch gerne auf Kongresse begleitete, während sie sich nicht scheute mir bei vielen Gelegenheiten die Tiefen der deutschen Grammatik zu erklären. Du wirst eine ganz wundervolle Lehrerin werden!

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen wundervollen Eltern, die mich während meines Studiums – und auch jetzt noch – unterstützt haben und mir nicht nur mein Medizinstudium, sondern auch so viele andere Lebensträume ermöglichten. Euch beiden widme ich diese Arbeit. Ich habe Euch unglaublich lieb!

Meine akademischen Lehrer an der Philipps- Universität Marburg waren:

Prof. Dr. Gerhard Aumüller (Anatomie und Zellbiologie)
Prof. Dr. Detlef K. Bartsch (Visceral- und Thoraxchirurgie)
Prof. Dr. Dr. Heinz-Dieter Basler (Medizinische Psychologie)
Prof. Dr. Stefan Bauer (Immunologie)
Prof. Dr. Uta-Maria Bauer (Molekularbiologie und Tumorforschung)
Prof. Dr. Erika Baum (Allgemeinmedizin, Präventive und
Rehabilitative Medizin)
Prof. Dr. Katja Becker (Kinder- und Jugendpsychiatrie, -Psychosomatik
und -Psychotherapie)
Prof. Dr. Stephan Becker (Virologie)
Prof. Dr. Gregor Bein (Transfusionsmedizin und Hämotherapie)
Prof. Dr. Roswitha Berger (Phoniatrie und Pädaudiologie)
Prof. Dr. Siegfried Bien (Neuroradiologie)
Prof. Dr. Dr. Jürgen Daut (Physiologie und Pathophysiologie)
Prof. Dr. Dr. Reinhard Dettmeyer (Rechtsmedizin)
Prof. Dr. Thomas Eikmann (Hygiene- und Umweltmedizin)
Prof. Dr. Rita Engenhart-Cabillic (Strahlentherapie)
Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann (Orthopädie und Rheumatologie)
Prof. Dr. Thomas Mathias Gress (Gastroenterologie und Endokrinologie)
Prof. Dr. Robert Grosse (Pharmakologie und Toxikologie)
Prof. Dr. rer.nat. Karl-Heinz Grzeschik (Humangenetik)
Prof. Dr. Michael Hertl (Dermatologie und Allergologie)
PD Dr. Helmut Höffken (Nuklearmedizin)
Prof. Dr. Rainer Hofmann (Urologie und Kinderurologie)
Prof. Dr. Joachim Hoyer (Nephrologie)
Prof. Dr. Tilo Kircher (Psychiatrie und Psychotherapie)
Prof. Dr. Jochen Klose (Strahlendiagnostik)
Prof. Dr. Jan Koolman (Physiologische Chemie)
Dr. Beate Kolb-Niemann (Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)
Prof. Dr. Roland Lill (Klinische Zytobiologie und Zytopathologie)
Prof. Dr. Michael Lohoff (Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene)
Prof. Dr. Rolf F. Maier (Kinder- und Jugendmedizin)

Prof. Dr. Bernhard Maisch (Kardiologie)

Prof. Dr. Roland Moll (Pathologie)

Prof. Dr. Rainer Moosdorf (Herz- und thorakale Gefäßchirurgie)

Prof. Dr. Dr. Ulrich O. Mueller (Medizinische Soziologie und Sozialmedizin)

Prof. Dr. Dr. Andreas Neff (Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Prof. Dr. Andreas Neubauer (Hämatologie, Onkologie und Immunologie)

Prof. Dr. Christopher Nimsky (Neurochirurgie)

Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel (Neurologie)

Prof. Dr. Axel Pagenstecher (Neuropathologie)

Prof. Dr. Harald Renz (Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie,
Molekulare Diagnostik)

Prof. Dr. Gerd Richter (Medizinethik)

Prof. Dr. Steffen Ruchholtz (Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie)

Prof. Dr. phil. Irmtraut Sahmland (Geschichte der Medizin)

Prof. Dr. Helmut Schäfer (Medizinische Biometrie und Epidemiologie)

Prof. Dr. Stephan Schmidt (Geburtshilfe und Perinatalmedizin)

Prof. Dr. Joachim Schneider (Arbeitsmedizin)

Prof. Dr. Walter Sekundo (Augenheilkunde)

Prof. Dr. Claus F. Vogelmeier (Pneumologie)

Prof. Dr. Uwe Wagner (Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie
und Onkologie)

Prof. Dr. Jochen A. Werner (Hals- Nasen- und Ohren- Heilkunde)

Prof. Dr. Hinnerk F. W. Wulf (Anästhesie und Intensivtherapie)

Dr. Dario Zovko (Kinderchirurgie)